Beiträge zur Kenntnis von Haschisch

INAUGURAL-DISSERTATION

DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
UNIVERSITÄT BERN

ZUR

RLANGUNG DER WÜRDE EINES
DOCTOR PHARMACIAE

VORGELEGT VON

EMIL LANG, Apotheker
aus Birwinken (Thurgau)

ZÜRICH 1941
Diss.-Druckerei A.-G. Gebr. Leemann & Co.
Stockerstr. 64.

Beiträge zur Kenntnis von Haschisch

INAUGURAL-DISSERTATION

DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
UNIVERSITÄT BERN

ZUR

ERLANGUNG DER WÜRDE EINES
DOCTOR PHARMACIAE

VORGELEGT VON

EMIL LANG, Apotheker
aus Birwinken (Thurgau)

ZÜRICH 1941
Diss.-Druckerei A.-G. Gebr. Leemann & Co.
Stockerstr. 64.

Auf Antrag von Herrn Prof. Dr. P. Casparis von der medizinischen Fakultät angenommen.

Bern, den 24. Juli 1940.

Der Dekan: Prof. Dr. Klaesi.

Meinen lieben Eltern

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die vorliegende Arbeit wurde am Pharmazeutischen Institut der Universität Bern ausgeführt.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. *P. Casparis,* danke ich für die rege Anteilnahme, die er meiner Arbeit zukommen ließ, recht herzlich.

Außerdem möchte ich Herrn P.-D. Dr. *H. Mühlemann* für sein wohlwollendes Entgegenkommen meinen besten Dank aussprechen.

Herrn Dr. *A. Bürgin* schulde ich ebenfalls Dank für die Zurverfügungstellung seiner Apparaturen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547621_0084

Inhalt

		Seite
I.	Einleitung	9
II.	Theoretischer Teil	12
III.	Experimenteller Teil	21
	A. Chemische Untersuchungen	21
	B. Chromatographische Untersuchungen . .	43
	C. Identitätsprüfungen	51
IV.	Zusammenfassung der Resultate	61
V.	Literaturverzeichnis	63

I. Einleitung

Die Verwendung von indischem Hanf als Genußmittel wird wohl schon weit über zweitausend Jahre zurück gehen. Pflanzen, vermittels deren man in die „künstlichen Paradiese" — wie *Baudelaire* (1) sagt — gelangen konnte, wurden von der Menschheit früh erkannt. Ihre größte Verbreitung erreichten die meisten dieser Rausch und Traum erzeugenden Zubereitungen im Orient, da dieser ja auch vielfach das Ursprungsland solcher Pflanzen ist. Auch scheinen die Orientalen für die Wirkungen der Rauschgifte viel empfänglicher zu sein als die Europäer.

Viele dieser Genußmittel wurden dann von der zivilisierten Welt als solche übernommen, oder aber man stellte ihre Wirkungen in den Dienst der Medizin, sei es daß die Droge, sei es daß nur der reine Wirkstoff Verwendung fand.

Obwohl Haschisch in der gesamten islamitischen Welt große Verbreitung hatte und immer noch hat, konnte er sich bei den Europäern weder als Genußmittel noch als Heilmittel je richtig einbürgern. Diese Tatsache dürfte wohl ihre Begründung darin finden, daß die Ausfuhr der Droge schon immer erschwert wurde und daß zu uns oft nur minderwertige oder meistens ganz unwirksame Produkte gelangten. Die Wirkung dieser Drogen entsprach also nicht der gewünschten oder blieb ganz aus. Ebenso geht aus vielen Schilderungen hervor, daß Cannabis indica auf den Orientalen euphorischer wirkt als auf den Europäer, bei dem dieses Rauschgift lange nicht so angenehme Halluzinationen und Träume hervorruft und sehr oft die Verzückung und Ekstase mit den von ihm dabei ersehnten Visionen ausbleibt.

Relativ spät, nämlich erst seit hundert Jahren, interessiert sich die Chemie für die Wirkstoffe von Cannabis indica, und es ist ihr bis jetzt noch nicht gelungen, dem Handel ein standardisiertes Produkt zu übergeben, dessen physiologische Wirkung genau

dosierbar ist. Ebenfalls erst um dieselbe Zeit beginnt man die physiologischen Wirkungen dieser Pflanze ernsthaft zu untersuchen, und auch hier bleibt dem Forscher noch ein großes Arbeitsfeld übrig.

Es würde zu weit führen und ist auch nicht der Zweck dieser Arbeit, eine Monographie der Cannabis indica zu schreiben. Ich möchte an dieser Stelle nur auf einige mir wichtig erscheinende oder gut Aufschluß gebende Veröffentlichungen verweisen. Wer sich vom literarischen Standpunkt mit dieser außergewöhnlichen und rätselhaften Pflanze befassen möchte, der findet schon in *Herodot* (2), vor allem aber in *Théophile Gautier* (3), *Baudelaire* (1) und *Théo Varlet* (4) interessante Erzähler, die dem Leser die Wirkungen von Haschisch lebendig zu veranschaulichen wissen.

Moreau (5) von Tours und seine Schüler trugen viel dazu bei, um die Kenntnis der physiologischen Wirkungen von Haschisch zu erschließen. Wie *Bouquet* (6) mitteilt, so ist der Wert dieser Arbeiten von *L. S. Viniegra* (1938) stark angezweifelt worden. Die Forschungen von Moreau wurden dann von *Villard* (7), *Gley* (8), *Richet* (9), *Rondeau* (10), *Meunier* (11), *Giraud* (12), *Gastinel* (13), *Bouquet* (14), *Pascal* (15) und vielen andern Forschern in der selben Richtung weitergeführt, indem sie die physiologische Wirkung von Haschisch oder Präparaten desselben untersuchten und beschrieben.

Lewin hat in seinem ausgezeichneten Buch „Phantastica" dem indischen Hanf ein größeres Kapitel gewidmet, in welchem er den Leser mit den Verwendungsarten und deren Wirkungen in eindrucksvoller Weise bekannt macht.

O'Shanghnessy (16), der als Arzt in Bengalen Gelegenheit hatte, die Wirkung von Charras zu studieren, war wohl der erste, der ihn in den Gebrauch der Medizin zu stellen vorschlug. Jedoch heute sogar ist die Verwendung von Cannabis indica in der Pharmacie noch nicht gerechtfertigt, da ja eine konstante Wirksamkeit und Dosierung immer noch nicht garantiert werden kann.

Zusammenfassende Beschreibungen über Cannabis, die in die ungeheure Literatur Ordnung bringen, sind vor allem die Dissertationen von *Leib Lapin* (1894) (17), *Bouquet* (1912) (14), *Dar-*

danne (1924) (18) und *Baur* (1926) (19). Speziell diejenige von Dardanne gibt ein sehr klares Bild von dem Stand der Forschungen über Cannabis indica bis zum Jahre 1924.

Pascal (15) veröffentlicht 1934 seine Dissertation über Haschisch, die ebenfalls sehr aufschlußreich ist. Wie bei *Dardanne,* so finden wir auch hier ein sozusagen lückenloses Literaturverzeichnis beigegeben.

Was die rein chemischen Arbeiten betrifft, so glaube ich, daß ein kurzer Rückblick unumgänglich sein wird. Aber auch hier möchte ich nochmals auf die erschöpfenden Literaturangaben bei *Dardanne* und *Pascal* verweisen, welche es einem ermöglichen, sich in jeder Richtung über die verschiedenen Arbeiten näher informieren zu können. In den letzten Jahren werden Publikationen über Cannabis indica häufiger, und speziell in Amerika scheint man sich mit diesem Problem sehr intensiv zu beschäftigen, da unter dem Namen „Marihuana" Haschisch in Zigaretten in den Handel kommt; dadurch kommen die Gerichtschemiker und Rauschgiftkommissionen mit Haschisch wieder mehr in Berührung.

II. Theoretischer Teil

Obwohl Haschisch, wie bereits erwähnt, schon sehr lange als Genußmittel bei den verschiedensten Völkern bekannt war, beschäftigt sich die Wissenschaft erst seit ungefähr einem Jahrhundert mit ihm. Diese ersten Arbeiten, welche von *Schlesinger* (20), *Bohlig* (21), *Raleigh* (22), *Esdale* (22) und *O'Briest* (22) ausgeführt wurden, sind heute nur noch von historischem Interesse. Ebenso sind die Forschungen in den folgenden fünfzig Jahren eigentlich nur noch im geschichtlichen Sinne von gewisser Bedeutung.

So gelangten 1845 *T.* und *H. Smith* (23) zu einem braunen, physiologisch aktiven Harz, das sie durch Ausziehen des Haschisch mit Alkohol erhielten. Diesem gaben sie den Namen Cannabin. Sie vertraten auch die Ansicht, daß das wirksame Prinzip nur im harzigen, nicht aber im flüchtigen oder gar wasserlöslichen Anteil der Droge zu suchen sei.

1846 untersuchte *Robertson* (24) verschiedene alkoholische Auszüge, ohne jedoch etwas abtrennen zu können. *Decourtive* (25) stellte 1847 im Auftrage von *Moreau* ebenfalls durch Ausziehen von Haschisch mit Alkohol ein grünes Harz her. Zwei Jahre später gelangt *Gastinel* (13) auf dem selben Wege zu dem gleichen Resultat. Die Arbeit von *Personne* 1856 (26) brachte etwas Neues, indem er vermittels der Wasserdampfdestillation das Problem zu lösen versuchte. Er gelangte auf diesem Wege zu einem ätherischen Öl, das sich aus zwei Komponenten zusammensetzte, nämlich aus Cannaben, wie er den flüssigen Anteil nannte, und aus einem festen Körper. 1859 wies dann *Kelterborn* (27) allerdings nach, daß die Öle, welche sich vermittels der Wasserdampfdestillation abtrennen lassen, unwirksam seien.

Zehn Jahre später wurde erstmalig von *Bolos* und *Francis* (28) versucht, das wirksame Prinzip auf rein chemischem Wege

aus dem Haschisch zu isolieren, indem sie das braune, physiologisch aktive Harz von *Smith* nitrierten und einen kristallisierbaren Körper vom Schmelzpunkt 175° als Nitrierungsprodukt erhielten, dem sie den Namen Oxy-Cannabinol gaben. Dieser Körper war physiologisch nicht aktiv und konnte meines Wissens auch seither nicht mehr dargestellt werden.

Nun folgten einige Veröffentlichungen, in welchen die Autoren das wirksame Prinzip in einem Alkaloid sehen; so isolierte *Preobraschensky* 1876 (29) aus Cannabis Nicotin. *Dragendorff* und *Marquiss* (30) widerlegten zwar noch im selben Jahr diese Ansicht, indem sie die Anwesenheit auf eine zufällige Beimischung von Tabak zurückführten. *Siebold* und *Bradbury* 1881 (31) gewannen ein flüssiges Alkaloid, das sie Cannabinin nannten. *Hay* 1883 (32) gelang es, einen kristallinischen Körper zu isolieren, der dem Strychnin nahe verwandte Eigenschaften aufweise; er gab diesem den Namen Tetanocannabinin. *Denzel* 1885 (33) gelangte auf anderem Wege ebenfalls zu Tetanocannabinin. Er stellte auch einen Extrakt dar, den er Balsamum Cannabis indica nannte. Dessen Verwendung in der Therapie konnte sich jedoch nicht lange halten. Durch *Kennedy* 1886 (34) wurde aus Cannabis Cholin isoliert, welches von *Jahns* 1887 (35) wieder gefunden wurde. *Schulze* und *Frankfurt* (36) fanden auch Trigonellin. Diese Resultate konnten, soviel mir bekannt ist, in neueren Arbeiten alle nicht bestätigt werden, wurden aber schon 1884 durch *Warden* und *Waddell* (37) angezweifelt, indem diese weder Cannabinin noch Tetanocannabinin darstellen konnten. Ebenso kommt *Arutinyantz* (38) zu dem Schlusse, daß im indischen Hanf kein Alkaloid anwesend sei. Die Vermutung, daß ein Alkaloid für die Wirkungen von Cannabis verantwortlich gemacht werden könnte, fand ihre letzten Anhänger in *Marino-Zucco* und *Vignolo* 1895 (39), die die Arbeiten von *Valente* (40) wieder aufnahmen. Sie wollen ein kristallisierbares, physiologisch aktives Alkaloid isoliert haben, ebenso ein Sesquiterpen durch Wasserdampfdestillation.

Die Darstellung von Cannabintannat durch *Merck* 1884 (41) brachte auch nichts Entscheidendes, obwohl diesem hypnotische Wirkungen zugesprochen wurden. Die Dissertation von *Leib Lapin* 1894 (17) brachte an sich auch nicht viel Neues, wohl aber zeigte

sie neue Richtungen und ordnete das bisher Erschienene zu einem Ganzen. Damit war ein Abschnitt in der chemischen Erforschung von Cannabis beendet, und durch die Veröffentlichungen von *Wood, Spivey* und *Easterfield* (42) wurde das eigentliche, planmäßige Eindringen in das chemische Geheimnis von Cannabis indica eingeleitet.

Die von diesen drei Autoren 1896 erschienene Publikation bildet die erste Arbeit, welche wirklich dem Problem näher kam und wichtige Resultate aufweisen kann. Statt wie bis anhin die Pflanze als Ausgangsmaterial der Untersuchungen zu benützen, gehen sie bei ihren Arbeiten von Charras aus. Durch Ausziehen und nachherige Destillation des Rückstandes erhalten sie daraus ein rotes Öl, dem sie den Namen Cannabinol und die Bruttoformel $C_{21}H_{26}O_2$ geben. Es gelingt ihnen ferner durch Acetylierung von Cannabinol kristallinisches Acetylcannabinol zu erhalten, mit einem Schmelzpunkt von 75 °. Diesem Körper geben sie die Bruttoformel $C_{21}H_{25}O_2COCH_3$, durch Verseifen desselben gelangen sie zu einem gelben Öl. 1898 gelingt es *Dunstan* und *Henry* (43) ebenfalls, ein kristallisiertes Acetylcannabinol darzustellen, welchem sie jedoch eine andere Bruttoformel zuschreiben als *Wood, Spivey* und *Easterfield.*

Erst zweiunddreißig Jahre später gelingt es *Cahn* (44), diesen Versuch, nämlich die Darstellung von kristallinischem Acetylcannabinol zu wiederholen, obwohl viele Forscher in der Zwischenzeit in dieser Richtung Versuche unternehmen, ohne jedoch zu einem kristallinischen Produkt zu gelangen. *Spivey, Wood* und *Easterfield* (42) stellen dann noch verschiedene Derivate von Cannabinol dar, wie zum Beispiel: Trinitrocannabinol, Cannabinolacton, Nitrocannabinolacton, Amidocannabinolacton und Jodocannabinolacton; alle diese Verbindungen erwiesen sich als physiologisch inaktiv.

Fränkel führt 1903 (45) die Arbeiten von *Spivey, Wood* und *Easterfield* fort und stellt für Cannabinol die Bruttoformel $C_{21}H_{30}O_2$ auf und gibt ihm phenolaldehydischen Charakter. Er gelangte zu seinem Cannabinol, indem er die Droge mit Petroläther auszieht und nachher den Extrakt analog wie die drei englischen Forscher einer fraktionierten Destillation unterzieht.

Ferner stellt er noch Acetylcannabinol, Trinitrocannabinol und Bromcannabinol dar; es gelingt ihm jedoch nicht, diese Derivate in eine kristallinische Form überzuführen. Sein Schüler *Czerkis* 1907 (46) bestätigt die Arbeiten *Fränkels,* ohne jedoch viel Neues hinzuzufügen.

1913 ließ die *Firma Hoffmann-La Roche* (47) in Basel ein Verfahren zur Trennung der pharmakologisch wirksamen Bestandteile der Cannabis indica patentieren.

Casparis (48) veröffentlicht 1926 eine Methode, um Cannabinol möglichst rein darstellen zu können, auf welche im experimentellen Teil näher eingegangen werden wird. Ferner ist es das Verdienst von *Casparis,* Ordnung in die verschiedenen Untersuchungen gebracht zu haben, indem er teils die früheren Ergebnisse bestätigt, teils aber auch in Mitarbeit mit *Baur* für Cannabinol die physikalischen und chemischen Eigenschaften ermittelt. Diese müssen wohl teilweise korrigiert werden, da er ja nicht reines Cannabinol in den Händen hatte, sondern seine Untersuchungen mit einer sehr cannabinolreichen Fraktion vornahm.

Ebenfalls bringt *Casparis* (48) einige Klarheit in die Konstitution von Cannabinol, indem er eine Hydroxylgruppe einwandfrei feststellt und somit die Ansicht *Fränkels* (45), der Cannabinol als ein Phenolaldehyd bezeichnet, widerlegt. Das Vorhandensein von Doppelbindungen wird von ihm durch katalytische Hydrierung und Bromtitrationen dargelegt. Hier dürfte es sich wahrscheinlich um die Hydrierung der Begleitstoffe des Cannabinolum crudum handeln, worauf ich noch im chemischen Teil zurückkommen werde. Der oxydative Abbau mit Kaliumpermanganat von Cannabinol, den *Casparis* in Mitarbeit von *Baur* (49) ausführte, läßt wohl einige Vermutung über den konstitutionellen Aufbau von Cannabinol zu, ohne jedoch die Frage völlig abzuklären.

In den folgenden Jahren beschäftigt man sich hauptsächlich in physiologischer Hinsicht mit dem Haschisch. Bis dann 1930 *Bergel* (50), teilweise in Gemeinschaft mit *Wagner,* seine chemischen Untersuchungen über Cannabinol, fast gleichzeitig mit den ersten Arbeiten von *Cahn* (51), veröffentlicht. *Bergel* stellt sein Cannabinol nach dem von *Wood, Spivey* und *Easterfield* (42) angewandten und von *Casparis* (48) verbesserten und ausge-

arbeiteten Verfahren dar. Auch ihm gelingt es nicht, die harzige Masse in eine kristalline Form überzuführen. Durch Acetylierung und Benzoylierung des Cannabinols kommt er ebenfalls nicht zu kristallinischen Produkten.

Vermittels der Methode von Zerewitinoff stellt er eine alkoholische Hydroxylgruppe fest und bestätigt damit die Ergebnisse von *Casparis* und *Baur* (49).

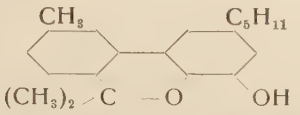
Durch Hydrierung erhält er wie auch schon die eben erwähnten Autoren ein Dihydrocannabinol, dem er die Bruttoformel $C_{20}H_{32}O_2$ zuschreibt. Indem er sein Acetylcannabinol hydriert, gelangt er zu einem ebenfalls nicht kristallinen, wohl aber immer noch physiologisch aktiven Acetyldihydrocannabinol.

Beim Versuch der Bromanlagerung verbrauchte das Cannabinol rund 3, das Dihydrocannabinol 2 Mol Br unter Bildung von 2 Mol HBr, welches neben einer Addition noch eine Substitution vermuten ließ. Auch diese Feststellungen bilden eine Bestätigung der Befunde von *Casparis* und *Baur* (49). Durch Weiterhydrierung von Dihydrocannabinol unter Druck erhält er ein öliges Produkt, $C_{20}H_{38}O$, das 8 Wasserstoffe mehr und einen Sauerstoff weniger als Cannabinol aufweist. Nach seiner Ansicht handelt es sich hier um eine Absättigung des Benzolkerns.

Um einen weitern Einblick in die Struktur des Cannabinols zu erhalten, unterzog auch er die Substanz dem oxydativen Abbau, ohne jedoch zu endgültigen oder abschließenden Resultaten zu gelangen.

Die Arbeiten von *Cahn* (51) 1930—1933 bringen dann die Forschungen ebenfalls ein gutes Stück vorwärts. Ihm gelingt, wie schon erwähnt, als Erstem wieder die Herstellung von kristallinischem Acetylcannabinol. Durch Verseifen desselben stand diesem Forscher nun reines Cannabinol für seine Arbeiten zur Verfügung, während man bis jetzt nur mit einer möglichst cannabinolreichen Fraktion arbeiten mußte. Diese Tatsache war für seine Untersuchungen von unschätzbarem Vorteil, denn ohne diesen Faktor hätte er wohl kaum so tief in das Problem des Cannabinols eindringen können. Vor allem beschäftigt er sich mit Erfolg sehr eingehend mit der Konstitutionsermittlung. Seine Resultate klären die widersprechenden Annahmen der früheren Autoren über die

Konstitution von Cannabinol völlig, und die von ihm aufgestellte Formel dürfte wohl dank der einleuchtenden und überzeugenden Beweisführung als endgültig feststehend angesehen werden.



Konstitutions-Formel für Cannabinol nach Cahn.

$C_{21}H_{26}O_2$

Es würde zu weit führen, wenn man an dieser Stelle näher auf die ausgedehnten Arbeiten eingehen würde; diejenigen, welche mir als Wegleitung dienten, werden im experimentellen Teil ausführlich beschrieben werden.

In der gleichen Richtung wie *Cahn* (51) arbeiten *Work, Bergel, Todd* 1938 (52), welche weiter einiges zur Lösung des Problems beitragen. Ebenso wird auf diese Arbeiten im experimentellen Teil noch näher eingegangen werden. Erwähnt sei noch, daß diese Autoren mit nicht Cannabinol enthaltenden Substanzen, die sie durch chromatographische Trennung erhielten, physiologische Versuche anstellten, die aber noch nicht abgeschlossen sind.

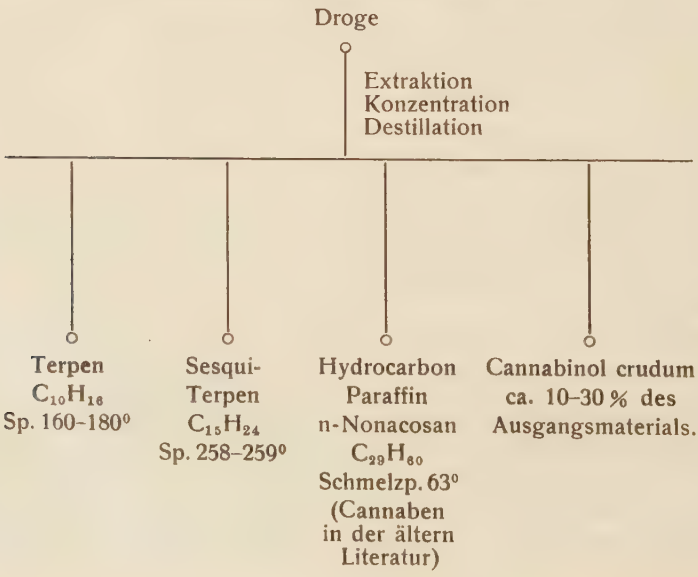
Myttenaere (53) befaßt sich ebenfalls mit der Konstitutionsermittlung von Cannabinol und dessen Begleitkörpern. Ob seine Modifikation der Aufarbeitungsmethode von *Casparis* (48), indem er statt mit Natronlauge, welche ihm zu stark erscheint, den Petrolätherauszug von Haschisch mit Kalk ausschüttelt, wirklich eine Verbesserung darstellt, ist sehr fraglich. Auf jeden Fall zeigten Versuche, daß eine mit Natronlauge ausgeschüttelte Petrolätherlösung von Haschisch, ein chromatographisch reineres Bild ergibt, als wenn man denselben Auszug mit Kalk reinigte. *Myttenaere* soll nach *Bouquet* (6) einen alkoholischen Körper und zwei phenolische Komponenten aus dem Harze von Cannabis indica isoliert haben.

Eine sehr gute und außerordentlich klar zusammengestellte Zusammenfassung und Beschreibung über den heutigen Stand der Forschung über das Problem der chemischen Komponenten von Cannabis indica, bildet der Ende 1938 veröffentlichte kritische Überblick von *Blatt* (54). Die folgenden Übersichtstabellen wurden dieser Arbeit entnommen. In dieser Publikation werden speziell die Resultate von *Wood, Spivey* und *Easterfield* (42),

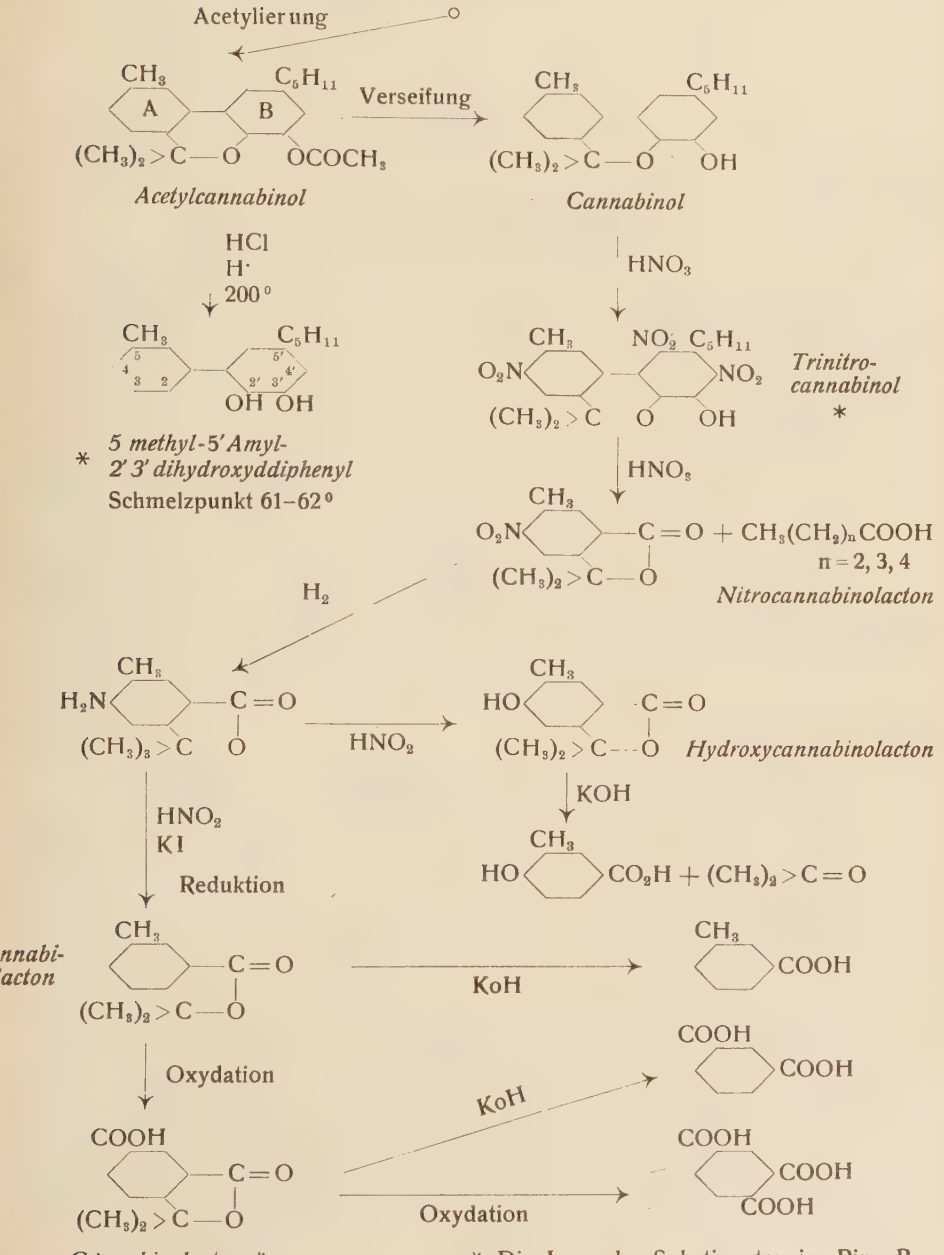
Casparis (48), *Baur* (49), *Cahn* (51), *Bergel* (50, 52), *Todd* und *Work* (52) zusammengezogen und zu einem Ganzen vereinigt, so daß alle früheren Mitteilungen, die sich mit der Chemie des Cannabinols befassen, nur dann noch von Interesse sind, wenn man sich über die speziellen Methoden orientieren will.

Meine Aufgabe bestand in der Hauptsache darin, Cannabinol rein darzustellen und zwar teils auf chemischem Wege über die Acetylierung, teils auf physikalischem Wege vermittels der Chromatographie. Mit diesem reinen Produkt sollte versucht werden, ob es nicht zum Kristallisieren gebracht werden könnte. Eine weitere Aufgabe bildete die Nachprüfung der so verschiedenen und ungleich beurteilten Identitätsreaktionen, die zum Nachweise von Haschisch und Cannabinol dienen. Ebenfalls wurde nach einer wasserlöslichen Verbindung von Cannabinol gesucht, die es ermöglichen würde, dem Herba Cannabis und seinen galenischen Präparaten seine Berechtigung zur Verwendung in der Pharmacie zu verschaffen.

Übersicht über den bisherigen Stand der chemischen Untersuchungen über Cannabis Indica.

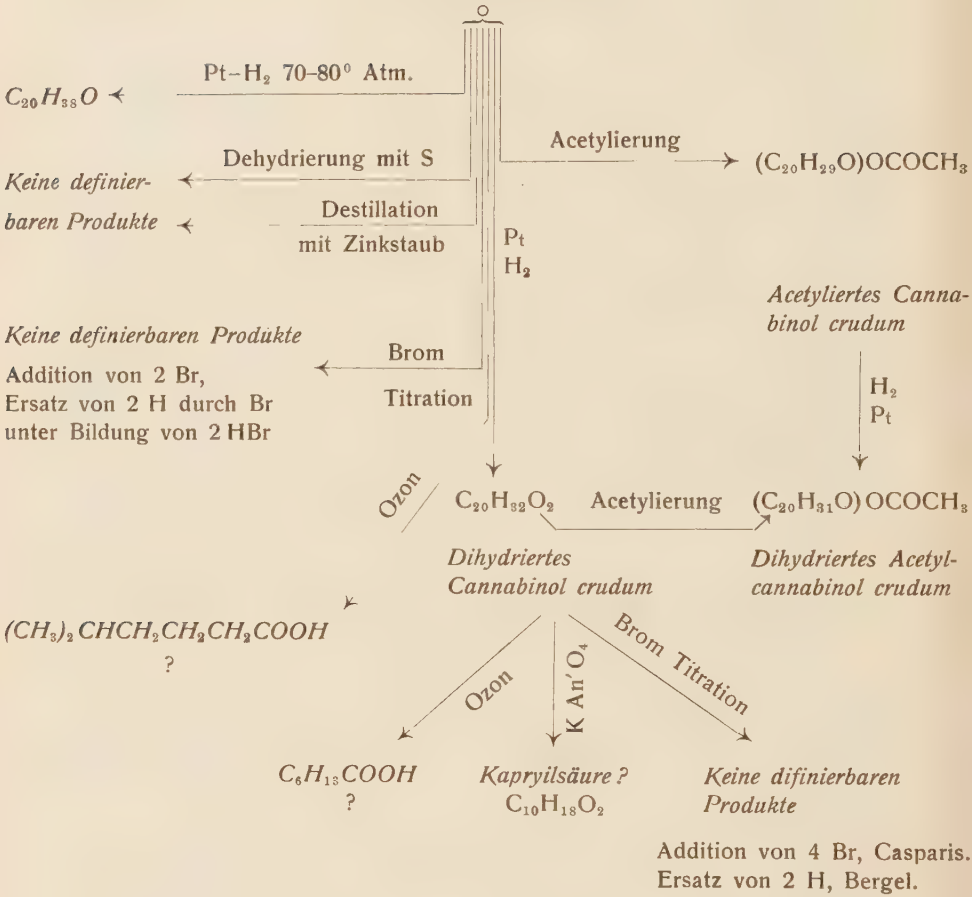


Cannabinol crudum.



* Die Lage der Substinenten im Ring B ist nicht sicher gestellt.

Cannabinol crudum.



III. Experimenteller Teil

A. Chemische Untersuchungen

Bei den chemischen Untersuchungen wurden hauptsächlich zwei Ziele angestrebt:

a) Reindarstellung von Cannabinol und dessen Überführung in kristallinische Form.

b) Eine Verbindung von Cannabinol zu erhalten, die physiologisch aktiv, zugleich aber wasserlöslich ist.

Die Möglichkeit, kristallinisches Cannabinol herstellen zu können oder eine wasserlösliche Verbindung desselben zu besitzen, würden dem Haschisch voraussichtlich in der Pharmacie eine ganz andere Stellung geben, als er sie heute inne hat. Denn so wäre zum Beispiel, um nur einen Grund zu nennen, der dem indischen Hanf den Eingang in die Pharmacie als Heilmittel versperrt, das Problem der Dosierung und Verabreichung schon weit weniger schwierig.

1. Aufarbeitung von Haschisch nach der Methode Casparis.

Als Ausgangsmaterial stand mir bester Haschisch, sog. Churus, zur Verfügung. Er bestand aus dunkelgrünen, harten Stücken, die einen angenehm narkotisch aromatischen Geruch haben, der an Thuja erinnert. Nach der Reaktion von *Duquénois,* von der später noch die Rede sein wird, ließ er auf einen hohen Cannabinolgehalt schließen.

Der Haschisch war ziemlich stark mit Sand durchsetzt, wahrscheinlich um seine harzig klebrige Konsistenz zu mildern. Im petrolätherunlöslichen Teil, der ca. 60 % betrug, war ferner noch eine große Menge von Pflanzenteilen zu finden.

Die Aufarbeitung geschah genau nach der Methode, wie sie *Casparis* (48) herausgearbeitet hat. Zuerst wurde der Haschisch

in Petroläther einen Tag lang mazeriert, dann wurde filtriert und der Rückstand noch mehrmals mit kleineren Mengen Petroläther aufgenommen und ausgezogen. Die Petrolätherauszüge wurden vereinigt und mit einer 5%igen Sodalösung durchgeschüttelt.

Hier entstehen drei Schichten, nämlich eine schmierig-ölige unten, eine wäßrige in der Mitte und oben als dritte diejenige von Petroläther.

Die petrolätherische Schicht wurde so oft mit 5%iger Sodalösung ausgeschüttelt, bis diese sich beim Ansäuern nicht mehr trübte, ebenso hat sich dabei keine ölig-schmierige Schicht mehr abgesondert, die in unserem Fall kein Interesse hat, da sie ja physiologisch inaktiv ist.

Die Petrolätherlösung wurde nun mit Wasser nachgewaschen und mit getrocknetem Natriumsulfat und Tragakant getrocknet. Hierauf wurde der Petroläther im Vakuum abgedampft. Ein Wägen des Rückstandes ergab, daß gut 50 % von Ballaststoffen durch das Ausschütteln mit 5%iger Sodalösung entfernt werden konnten.

Dieser dunkle, klebrig-harzige Rückstand wurde in Methylalkohol aufgenommen und bei —4 ° stehen gelassen. Es sonderte sich nun ein kleinflockiger, weißer Körper ab, der durch Filtration von der Lösung abgetrennt wurde.

Bei diesem Stoff handelt es sich um einen physiologisch inaktiven Kohlenwasserstoff, der schon früh bekannt wurde.

Fränkel (45) nannte diesen Kohlenwasserstoff Cannaben; er konnte erst in neuester Zeit von *Cahn* (51) als n-Nonacosan von der Bruttoformel von $C_{29}H_{60}$ identifiziert werden. Sein Schmelzpunkt beträgt 63—65 °.

Gleichzeitig scheidet sich auch ein bräunlicher, wachsartiger Körper aus, dessen Schmelzpunkt zwischen 60 und 62 ° liegt.

Der Methylalkohol wurde nun im Vakuum abdestilliert und zurück blieb eine dunkelgrüne, klebrige, harzige, honigartige Masse, von angenehmem, starkem, aromatischem Geruch.

Diese Masse stellt ein Gemisch dar, das die physiologisch wirksamen Bestandteile enthält. Sie wurde der Hochvakuum-Destillation unterworfen.

Die Destillation wurde zweimal ausgeführt und zwar zuerst, um eine Fraktionierung zu erhalten, und dann, um die cannabinolreiche Schicht weitmöglichst von den Begleitstoffen zu befreien.

Der Druck bei der ersten Destillation betrug 0,1 bis 1 mm; destilliert wurde in einem Claisenkolben und als Wärmequelle diente ein Luftbad.

Erste, fraktionierte Destillation		
Fraktion	St	Bemerkungen
1	bis 100°	hellgelbes, rötliches Öl, das bei Erkalten flüssig bleibt. (ätherisches Öl.)
2	bis 155°	hellgelbes, dickeres Öl, bleibt ebenfalls flüssig.
3	bis 200°	grünlich gelb, erstarrt beim Erkalten.
4	200–218°	hellgrüngelb, klar, erstarrt beim Erkalten.
5	218–230°	immer dunkler werdend.
6		Rückstand, pechartig, glasig, fest.

Die Fraktion 4 wurde nun nochmals der Hochvakuum-Destillation unterworfen, welche folgendes Bild ergab:

Zweite, fraktionierte Destillation				
Bezeichnung	Ölbad	St	Farbe	Druck mm
1	200°	158°	rötlich grün	0,05
2	210°	155°	grüngelb	0,03
Cannabinol crudum	220°	160°	durchsichtig	0,025
	230°	bis 170°	klar, hellgelb	0,025
3	240°	bis 200°	dunkelgelb	0,04
4	250°	bis 220°	bräunlich und dunkler werdend	0,09

Diese Fraktion, die *Cahn* (51) mit Cannabinol crudum bezeichnet, wurde nun als Ausgangsmaterial der chromatographischen wie auch der chemischen Untersuchungen benützt.

2. Darstellung von Acetylcannabinol.

Cannabinol crudum wurde nach der Methode von *Cahn* (51) acetyliert und zwar wie folgt:

a) Erster Versuch

28 g Cannabinol wurden in 70 ccm Pyridin gelöst, dann wurden aus einem Scheidetrichter 25 cc Acetylchlorid tropfenweise zugegeben und das Reaktionsgemisch mit einer Eis-Kochsalzmischung gekühlt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Gemisch noch zwei Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und dann in eine eisgekühlte, verdünnte Schwefelsäurelösung gegossen. Das ausgeschiedene Öl wurde mit Äther aufgenommen und das Pyridin weiter durch Schütteln mit verdünnter, eisgekühlter Schwefelsäure entfernt. Dann wurde der Äther noch mit Natriumcarbonat und Wasser weiter ausgewaschen. Nach dem Trocknen der Ätherlösung mit getrocknetem Natriumsulfat wurde dieser abgedampft und der harzige, rotgelbe Rückstand mit Alkohol aufgenommen und bei 0^0 zur Kristallisation gestellt.

Es trennte sich aber nur eine weiße, wolkige Ausscheidung ab, die nachher als n-Nonacosan identifiziert werden konnte. Kristallisiertes Acetylcannabinol konnte keines erhalten werden. Auch nachträgliches Impfen mit einigen Kristallen von Acetylcannabinol konnte das Reaktionsprodukt zu keiner Kristallisation bewegen.

Bemerkungen

Der Rückstand zeigte ungefähr dieselbe Konsistenz wie das Ausgangsmaterial, war jedoch ziemlich dunkler gefärbt. Die Verseifung des harzigen Acetylproduktes zeigte aber, daß tatsächlich eine Acetylierung erfolgt war, und zwar erhielt ich Werte, die zwischen einem Mono- und Diacetylprodukt liegen.

Baur (49) konnte dieselbe Feststellung bei seinem Reaktionsprodukt auch machen.

Die Gründe für das Scheitern dieses Versuches dürften verschiedenen Ursprungs sein.

Einmal kristallisieren Cannabinolverbindungen an sich sehr ungern, so daß zum Beispiel nicht genügend reines Pyridin oder

ungenügendes Auswaschen desselben schon eine Kristallisation verhindern können. Oder es bilden sich während der Acetylierung Zersetzungsprodukte, wie dies durch die Titration des acetylierten Produktes wahrscheinlich wird, indem das Diacetylprodukt von einer Aufspaltung der O-Brücke kommen kann; diese Zersetzungsprodukte können ebenfalls der Kristallisation entgegen wirken.

b) Zweiter Versuch

34 g Cannabinol crudum wurden in 90 ccm Pyridin, welches über Kalium entwässert und frisch destilliert wurde, gelöst und 30 ccm Acetylchlorid wieder tropfenweise unter Eiskühlung zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen und dann in eine Mischung von eisgekühlter, verdünnter Schwefelsäure und ebenfalls frisch destilliertem Äther gegossen. Unter ständiger Kühlung wurde nun die Ätherlösung solange mit verdünnter Schwefelsäure ausgeschüttelt, bis sich diese mit Mayers Reagens nicht mehr trübte, was die völlige Entfernung von Pyridin anzeigt. Dann wusch man die Ätherlösung mit Natriumcarbonat und Natriumbicarbonatlösungen aus; zuletzt wurde sie noch mit destilliertem Wasser nachgewaschen. Die Ätherlösung trocknete man mit Tragakant und getrocknetem Natriumsulfat und dampfte sie im Vakuum ab.

Der honigartige Rückstand wurde nun mit Alkohol aufgenommen und bei -4^0 zur Kristallisation beiseite gestellt.

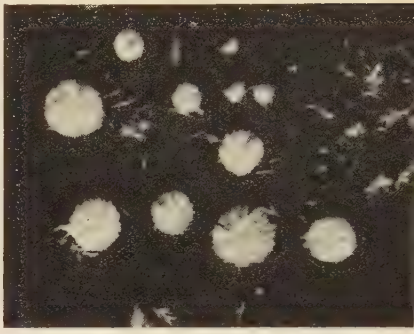
Am nächsten Tage waren dieselben Wolken von n-Nonacosan wie beim ersten Versuche festzustellen. Diese wurden durch Filtration entfernt und die Lösung erneut der Kristallisation im Kühlschrank überlassen, jedoch ohne daß der gewünschte Erfolg eingetreten wäre.

Diese Lösung wurde nun mit einem Kristall von Acetylcannabinol, welches man durch acetylieren von chromatographisch reinem Cannabinol erhalten hatte, geimpft und wieder zur Kristallisation gestellt. Tags darauf konnte man bereits mehr als 4 g kristallinisches Acetylcannabinol abtrennen. Die Menge vermehrte sich bei längerem Stehen noch wesentlich.

Kristallformen von Acetylcannabinol.

(ad pag. 24—27)

Durch Umkristallisieren aus Methylalkohol in der Kälte erhalten.
Natürliche Größe ca. 3/4.



Durch Umkristallisieren aus Methylalkohol bei ca. 30° erhalten.
Natürliche Größe ca. 3/4.

Durch Umkristallisieren aus Petroläther kalt und Zimmertemperatur erhalten.
Natürliche Größe ca. 1/3.

Leica 1 : 1.

Die Totalausbeute betrug schließlich 30 %. Größere Ausbeuten erhielt man mit Cannabinol crudum nie.

Bemerkungen

Acetylcannabinol kristallisiert in Alkohol in weißen Nadeln oder Büscheln, aus Petroläther jedoch in sehr großen, klar durchsichtigen und farblosen Prismen und Plättchen.

Einmal nur einigermaßen rein, läßt es sich sehr leicht und willig umkristallisieren.

Der Schmelzpunkt liegt bei 74—75°.

Dieser Versuch zeigt, daß bei der Darstellung von Derivaten von Cannabinol die Reinheit der Lösungsmittel eine Rolle spielt.

Ferner besteht, wie ich bei den Identitätsprüfungen noch zeigen werde, Cannabinol crudum nur zu maximal 40 % aus Cannabinol. Bei den übrigen 60 % dürfte es sich um dem Cannabinol verwandte Stoffe handeln.

3. Verseifung von Acetylcannabinol.

Kristallisiertes Acetylcannabinol wurde mit 5%iger alkoholischer Kalilauge am Rückflußkühler während zwei Stunden erhitzt. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt, mit Salzsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Diese Auszüge wurden mit getrocknetem Natriumsulfat entwässert und dann der Äther abdestilliert. Der Rückstand besteht aus Reincannabinol. Spätere Versuche ergaben, daß schon einige Minuten ausreichend sind, um eine Verseifung zu erwirken. Die Verseifung geht glatt, und man erhält eine Ausbeute an reinem Cannabinol, die zwischen 80 und 85 % der theoretischen liegt, da durch das Ausschütteln Verluste unvermeidlich sind.

Frisches Cannabinol ist ganz leicht gelblich und bildet beim Erkalten eine zähe, glasige, vernisierende Masse, die sich aber bald durch Einwirkung des Luftsauerstoffes dunkler färbt und auch diesen glasig-vernisierenden Charakter verliert. Das Reacetylieren verläuft glatt und zwar mit einer Ausbeute von 60—90 % Acetylcannabinol. Die Verschiedenheit der Ausbeuten erklärt sich daraus, daß der Einfluß des Luftsauerstoffes hier wohl eine Rolle spielt, indem mit ganz frischem Cannabinol bessere Resul-

tate erzielt wurden, als mit solchem, das tage- oder wochenlang der Luft ausgesetzt war.

4. Kristallisationsversuche mit Cannabinol.

Reines Cannabinol, welches man durch Verseifen von Acetylcannabinol erhielt, wurde in den verschiedensten organischen Lösungsmitteln gelöst und bei wechselnden Temperaturen zur Kristallisation beiseite gestellt.

Ganz tiefe Temperaturen, hervorgerufen durch Kohlensäureschnee und Aceton, bewirkten nur ein Glasigwerden des Cannabinols, jedoch ohne kristalline Formen hervorzurufen.

In alkoholischen Cannabinollösungen wurde durch Zugabe von kleinen Mengen Wasser, — große Mengen bewirken ja ein Ausfällen — die Kristallisation zu begünstigen versucht.

All diese verschiedenartigsten Versuche blieben jedoch ohne Erfolg.

Das Abdunstenlassen des Lösungsmittels einer alkoholischen Lösung von Cannabinol bei Zimmertemperatur zeitigte ein vielversprechendes Resultat, indem das zurückgebliebene Cannabinol, von dem unbewaffneten Auge betrachtet, eine krümelige Durchsetzung erkennen ließ.

Unter dem Mikroskop konnte man deutlich kleine Rosetten und Nädelchen unterscheiden.

Jedoch schlugen alle Versuche, diese zu isolieren, fehl, da die Kristalle ganz in der harzigen Masse eingebettet waren und ziemlich die gleiche Löslichkeit wie diese aufwiesen.

5. Acetylierung von Dihydrocannabinol.

Hierzu verwendete ich Dihydrocannabinol, welches von *Baur* (49) hergestellt wurde.

Ich unterzog es vorerst einer Hochvakuumdestillation. Es destillierte zwischen 165 und 175° bei einem Druck von 0,05 bis 0,15 mm. Das Destillat war hellgelb klar und erstarrte beim Abkühlen. Es zeigte ungefähr die selben Eigenschaften wie Cannabinol, nur daß es bei etwas höherer Temperatur destilliert. Der Luftsauerstoff bewirkt auch hier ziemlich rasch ein Dunklerwerden.

Das Dihydrocannabinol wurde nach der gleichen Methode wie Cannabinol acetyliert. Es wurden 12 g Dihydrocannabinol in 80 ccm Pyridin (rein) gelöst und 16 ccm Acetylchlorid unter Eiskühlung zugegeben, und dann mit verdünnter Schwefelsäure, Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat und destilliertem Wasser ausgewaschen. Der getrocknete Äther wurde abgedampft, das Acetylprodukt in absolutem Alkohol aufgenommen und bei -4^0 der Kristallisation überlassen.

Nach sehr langem Stehenlassen schieden sich weiße Nadeln ab, die einen Schmelzpunkt von 75^0 aufwiesen. Diese Tatsache berechtigte zu der Annahme, daß es sich hier um Acetylcannabinol, nicht aber um das gewünschte Dihydroacetylcannabinol handelte.

Ein Mischschmelzpunkt mit Acetylcannabinol hatte keine Veränderung des Schmelzpunktes zur Folge, was somit die Vermutung bestätigte. Nach der Entfernung der Acetylcannabinolkristalle schieden sich keine kristallinischen Körper mehr ab, obwohl man dies vermittels verschiedener Lösungsmittel und Temperaturen zu erreichen versuchte.

Die Tatsache, daß sich aus hydriertem Cannabinolum crudum durch Acetylierung desselben Kristalle von Acetylcannabinol gewinnen ließen, zeigt, daß das eigentliche Cannabinol überhaupt nicht hydriert wurde.

6. Hydrierungsversuche von Acetylcannabinol.

Nicht nur durch oben erwähntes Ergebnis, sondern auch durch die verschiedenen Formeln, die in der Literatur für Cannabinol zu finden sind, lag der Gedanke einer Hydrierung des kristallinischen Acetylcannabinols nahe. Hauptbestimmend für eine solche war der Umstand, daß unseres Wissens noch nie Hydrierungsversuche mit reinem Cannabinol, sondern immer nur mit Cannabinolum crudum unternommen wurden. Da man nun kristallinisches Acetylcannabinol zur Verfügung hatte, so war dadurch die Möglichkeit gegeben, mit reinem Cannabinol — also ohne die Begleitstoffe, die sich noch im Cannabinol crudum vorfinden — die Hydrierung vornehmen zu können. Die Abdeckung der Hydroxylgruppe durch die Acetylgruppe dürfte in diesem Falle für das Resultat ohne Einfluß sein.

Es wurden drei verschiedene Hydrierungsversuche ausgeführt, nämlich:

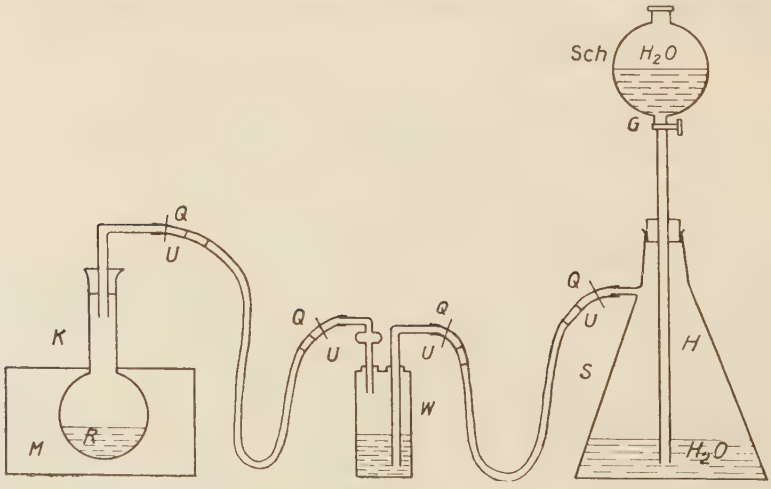
a) Ohne Druck und bei gewöhnlicher Temperatur.
b) Unter Druck von zwei Atm. und bei gewöhnlicher Temperatur.
c) Ohne Druck auf dem Wasserbade.

Bei allen drei Hydrierungsversuchen wurde ein *Träger-Katalysator* (55) verwendet. Dieser wurde hergestellt wie folgt:

Zu 12,5 g heiß gefälltem und gut ausgewaschenem Bariumsulfat, das in einer Porzellanschale in 25,0 ccm heißem Wasser aufgeschlämmt war, wurden 1,0 g Palladiumchlorür, gelöst in 60,0 ccm Wasser, und 1,25 g 40%iges Formaldehyd hinzugefügt. Man machte mit Natronlauge lakmusalkalisch und erhitzte zum Sieden, bis die überstehende Flüssigkeit klar und farblos wurde. Dann filtrierte man heiß, wusch mit heißem Wasser bis zur neutralen Reaktion und trocknete im Vakuum über Ätzkali. Das staubfein zerriebene, graue Pulver wurde im Vacuumexikator bis zur jeweiligen Benützung aufbewahrt.

a) Hydrierung ohne Druck bei gewöhnlicher Temperatur

Für diesen Versuch wurde folgende Apparatur verwendet:



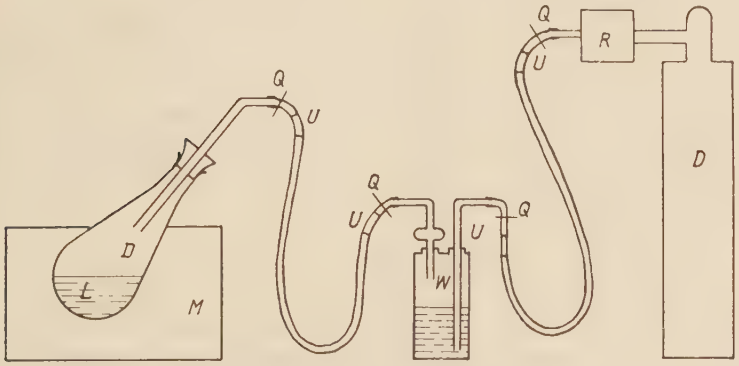
Zeichenerklärung:

S = Saugflasche
Sch = Scheidetrichter
W = Waschflasche mit konzentrierter Schwefelsäure
R = Reaktionsgemisch
M = Schüttelmaschine
Q = Quetschhahn
K = Rundkolben
G = Glasschliffhahn
U = Unterbrechungsstücke
H = Wasserstoff

In den absolut trockenen Rundkolben K wurde zuerst 2,0 g des Katalysators gegeben, hernach wurde die Lösung von 1,0 g Acetylcannabinol in 50 ccm frisch destilliertem, thiophenfreiem Benzol zugegeben. Der Kolben wurde nun sofort evakuiert. Die Schläuche und die Waschflasche W wurden mit Wasserstoff gefüllt und dann an den Rundkolben K angeschlossen, ohne daß jedoch die Quetschhähne Q geöffnet wurden. Nun wurde in den Scheidetrichter Sch eine genau abgemessene Menge Wasser gegossen und erst jetzt wurde dem Wasserstoff der Weg zum Reaktionsgemisch R geöffnet und die Schüttelmaschine M in Funktion gesetzt. Nach einer Stunde war noch genau dieselbe Menge Wasser im Scheidetrichter wie vorher. Es wurde also kein Wasserstoff verbraucht und der Versuch fiel eindeutig negativ aus.

b) Hydrierung unter Druck von 2 Atm. bei gewöhnlicher Temperatur

Für diesen Versuch wurde die Apparatur wie folgt abgeändert:



Zeichenerklärung:

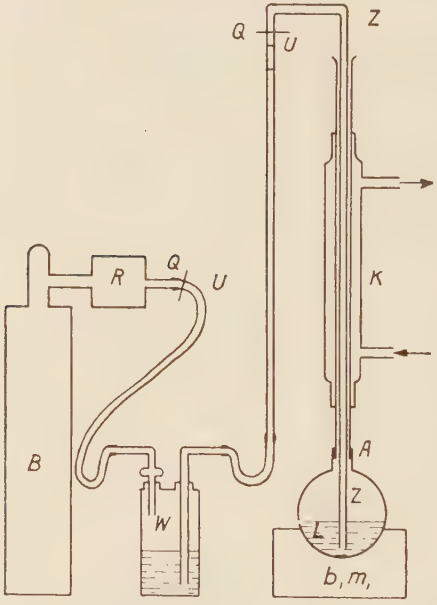
D = Druckflasche	R = Reduzierventil
M = Schüttelmaschine	B = Wasserstoffbombe
W = Waschflasche	L = Reaktionsgemisch
Q = Quetschhahn	

In die trockene Druckflasche D führte man zuerst 2,0 g des Katalysators ein und darauf wurde eine Lösung von 1,0 g Acetylcannabinol in 50 ccm Benzol gegossen. Nach Evakuation der

Druckflasche wurde dann die zu hydrierende Lösung mit dem Wasserstoffstrom in Verbindung gesetzt. Obwohl man das Reaktionsgemisch während einer Stunde unter einem Wasserstoffüberdruck von 2 Atm. ließ, konnte kein Verbrauch von Wasserstoff gestellt werden. Auch hier wurde kein Wasserstoff angelagert, der Versuch fiel eindeutig negativ aus.

c) Hydrierung ohne Druck auf dem Wasserbade

Zu diesem Zwecke bediente man sich nachstehender Apparatur:



Zeichenerklärung:

b.m. = Wasserbad
A = Acetylierkolben mit Steigrohr
K = Kühler
W = Waschflasche
B = Bombe mit Reduzierventil
Z = Zuleitungsrohr des Wasserstoffes.
L = Reaktionsgemisch

Auch hier wurde ähnlich wie in den vorhergehenden Versuchen verfahren, indem in den Acetylierkolben A 2,0 g Katalysator und dann 50 ccm einer 4%igen Acetylcannabinollösung in reinem Benzol gegeben wurden. Dieses Reaktionsgemisch wurde nun unter regelmäßigen Wasserstoffstrom auf dem siedenden Wasserbad während acht Stunden belassen. Das dauernde Einströmen des Wasserstoffes ersetzte auch die Schüttelmaschine in gewissem Sinne, indem durch die Blasen der Katalysator ständig herumgewirbelt wurde. Nach dem Erkalten wurde vom Kataly-

sator abfiltriert, und das Benzol ließ man bei ca. 35° abdunsten. Der Verdunstungsrückstand war eine kristallinische Masse, die man in Petroläther umkristallisierte. Schmelz und Mischschmelzbestimmungen ergaben, daß es sich auch hier um unverändertes Acetylcannabinol handelte, was bewies, daß auch hier keine Hydrierung erfolgt war. Auch bei den Versuchen a und b wurde der Schmelzpunkt des wiedergewonnenen Acetylcannabinols kontrolliert, ohne jedoch eine Abweichung feststellen zu können.

Bemerkungen

Alle drei Versuche verliefen negativ und zeigten, daß sich Acetylcannabinol unter diesen Bedingungen nicht hydrieren läßt, was nach der Formel von *Cahn* (51) auch nicht zu erwarten ist. Denn dort ist das Kohlen-Wasserstoffverhältnis $C_{21}H_{26}O_2$ so, daß es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um zwei Benzolkerne handeln muß. Wenn nun dies aber tatsächlich der Fall ist, und diese Hydrierungsversuche sprechen dafür, so wäre dann aber die Hydroxylgruppe ein Phenol und nicht ein Alkohol. Dies läßt sich jedoch mit der Alkaliunlöslichkeit und den verschiedenen Farbumschlägen schlecht in Einklang bringen.

Da nun Cannabinol unter normalen Verhältnissen nicht hydrierbar ist, so muß angenommen werden, daß bei den früheren Hydrierungen des Cannabinolum crudum nur Nicht-Cannabinolanteile Wasserstoff aufgenommen haben.

7. Darstellung von p-Nitrobenzoylcannabinol.

Um Cannabinol in eine wasserlösliche Form zu bringen, lag es nahe, eine Aminoverbindung darzustellen und von dieser dann ein Salz zu bilden. Man versuchte zu diesem Zwecke die Darstellung des p-Aminobenzoylesters auf dem Wege über den entsprechenden Nitroester. Der Nitrobenzoylester wurde analog dem Acetylester dargestellt, und zwar wie folgt:

22 g Cannabinol wurden in reinem Pyridin gelöst und dazu eine Lösung von 30 g p-Nitrobenzoylchlorid in Pyridin langsam zugegeben. Es wurde ohne Eiskühlung gearbeitet. Das Reaktionsgemisch erwärmte sich während der Dauer des Zusammengießens.

Es wurde achtzehn Stunden lang bei Zimmertemperatur stehen gelassen, wobei es fast fest wurde. Nun goß man es in eine Mischung von eisgekühlter Schwefelsäure und Äther, wobei sich p-Nitrobenzoesäure abschied. Die Ätherlösung wurde mit verdünnter, eisgekühlter Schwefelsäure weiter ausgeschüttelt, bis alles Pyridin entfernt war. Dann wurden mit eisgekühlter 5%iger Natronlauge die Reste p-Nitrobenzoesäure entfernt.

Die Ätherlösung wurde noch mit destilliertem Wasser gut nachgewaschen und dann mit getrocknetem Natriumsulfat und Tragakant getrocknet.

Nach Verdampfen des Äthers im Vakuum wurde der harzige, hellrötliche Rückstand mit Alkohol aufgenommen und zur Kristallisation bei —4 ° beiseite gestellt (= Lösung A).

Nach fünftägigem Stehen konnten weiße bis schwach gelbliche Nadeln von p-Nitrobenzoylcannabinol isoliert werden, deren Schmelzpunkt bei 160 ° liegt. Die Ausbeute war schlecht.

8. Darstellung von p-Aminobenzoylcannabinol.

Zur Darstellung von p-Aminobenzoylcannabinol benutzte man nicht nur kristallinisches p-Nitrobenzoylcannabinol, da dieses lange zur Kristallisation brauchte und in schlechter Ausbeute erhalten wurde, sondern man verwendete zur Reduktion die alkoholische Lösung (A), welche die Mutterlauge des p-Nitrobenzoylcannabinol darstellt.

Diese Lösung (A) wurde mit konzentrierter Essigsäure versetzt und Magnesiumbänder darin gelöst, bis die Lösung farblos geworden war, was das Ende der Reaktion anzeigte. Nun wurde viel Wasser und Ammoniumchlorid zugegeben und mit viel Äther versetzt. Mit Ammoniak setzte man die Base (p-Aminobenzoylcannabinol) in Freiheit und schüttelte diese in den Äther über, welcher nachher mit getrocknetem Natriumsulfat und Tragakant getrocknet und im Vakuum verdampft wurde. Es blieb eine kaum gefärbte, harzig-klebrige Masse zurück, die dann mit Methylalkohol bei Zimmertemperatur der Kristallisation überlassen wurde. Es schieden sich dabei farblose Nadeln aus, die beim Verseifen Cannabinol lieferten und somit als p-Aminobenzoylcannabinol an-

gesprochen werden durften. Ihr Schmelzpunkt lag bei 149°. Die Ausbeute war schlecht und unbefriedigend.

Um zu einem bessern Resultate zu gelangen, wurde eine alkoholische Lösung von p-Nitrobenzoylcannabinol (= Lösung A) folgendermaßen reduziert:

Sie wurde mit viel verdünnter Salzsäurelösung versetzt und zu dieser Mischung gab man Zinkstaub und einige Körnchen Kupfersulfat hinzu. Es wurde nun so lange Zinkstaub und verdünnte Salzsäure weiter zugegeben, bis das Reaktionsgemisch wasserklar war.

Nachdem man dieses Gemisch noch einige Stunden stehen gelassen hatte, wurde es filtriert und in einen Scheidetrichter gegossen und Ammoniumchlorid zugegeben. Dann wurde Äther zugegossen und mit eisgekühlter, 5%iger Natronlauge alkalisch gemacht. Es bildete sich ein weißlich flockiger Niederschlag, der sich aber im Äther bald löste, wobei sich der Äther schwach gelblich zu färben begann. Die Ätherlösung wurde nun erst mit eisgekühlter 5%iger Natronlauge ausgeschüttelt und dann mit destilliertem Wasser gut nachgewaschen. Nach Verdampfen der mit getrocknetem Natriumsulfat und Tragakant getrockneten Lösung blieb eine hellgelbe, harzige Masse zurück, welche dann mit Methylalkohol aufgenommen und zur Kristallisation beiseite gestellt wurde.

Bei Zimmertemperatur schieden sich nun farblose Nadeln ab, die einen Schmelzpunkt von 150° hatten.

Die Ausbeute war weit besser als beim ersten Versuch.

9. Darstellung von p-Aminobenzoylcannabinol-Chlorid.

Das kristalline p-Aminobenzoylcannabinol wurde nun in verdünnter wäßriger Salzsäure zu lösen versucht. Es war darin über Erwarten schlecht löslich, ein großer Teil zersetzte sich dabei wieder in Cannabinol und p-Aminobenzoesäure. Man versuchte bessere Resultate zu erzielen, indem man das p-Aminobenzoylcannabinol in Salzsäurealkohol löste und diese Lösung nun der Kristallisation überließ. Auch hierbei zersetzte sich wieder ein großer Teil in Cannabinol, und die Ausbeute an p-Aminobenzoyl-

cannabinol-Chlorid war, obwohl besser, sehr gering. Es scheint, daß es sich bei diesem Körper um eine sehr labile Verbindung handelt.

Wie eine kürzlich erschienene Veröffentlichung von *Work, Bergel* und *Todd* (52) zeigt, sind die besagten Autoren derselben Idee gefolgt und sind auf ähnlichem Wege zum gleichen Resultat gelangt. Ihre Ausbeute ist besser als meine, was wohl auf eine andere Reduktionsmethode zurückzuführen ist, die aus der Publikation nicht ersichtlich ist.

10. Darstellung von Dinitrobenzoylcannabinol.

Da p-Aminobenzoylcannabinol in Bezug auf Salzbildung so schlechte Resultate lieferte, versuchte man es mit einem Diamin. Die Herstellung erfolgte ganz analog der Darstellung von p-Aminobenzoylcannabinol. Cannabinol wurde in reinem Pyridin gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von Dinitrobenzoylchlorid in Pyridin versetzt; das Reaktionsgemisch erwärmte sich dabei leicht. Darauf ließ man es noch vierundzwanzig Stunden bei ca. 40° stehen. Hierauf wurde das Gemisch in eine eisgekühlte, verdünnte Schwefelsäurelösung gegossen und mit Äther aufgenommen. Nun wurde die Ätherlösung bis zur völligen Befreiung von Pyridin weiter mit verdünnter Schwefelsäure ausgeschüttelt, nachher mit Natriumcarbonat und verdünnter, eisgekühlter Natronlauge die Dinitrobenzoesäure entfernt und zuletzt mit destilliertem Wasser gut nachgewaschen. Der Äther wurde getrocknet und am Vakuum abdestilliert. Es blieb eine amorphe, zähflüssige, rötliche Masse zurück, die in Alkohol gelöst und zur Kristallisation beiseite gestellt wurde. Es schieden sich wohl einige Nädelchen ab, jedoch war die Ausbeute völlig unbefriedigend. Versuche mit anderen Lösungsmitteln wie Benzin, worin es ziemlich schlecht löslich war, und Petroläther zeitigten keine besseren Resultate.

Die Abscheidung von einigen Nadeln, ferner die schwerere Löslichkeit im Vergleiche zu Cannabinol zeigten aber doch, daß eine Veresterung erfolgt war.

11. Darstellung von Diaminobenzoylcannabinol.

Die rötliche, zähflüssige Masse von Dinitrobenzoylcannabinol wurde in Spiritus gelöst, worin es aber sehr schwer löslich war. Diese Lösung wurde tropfenweise dem Reduktionsgemisch von verdünnter Salzsäure, Zinkstaub und einigen Körnchen Kupfersulfat als Katalysator, zugegeben. Es wurde jeweils gewartet, bis die Lösung farblos klar wurde, bevor man weiterhin Dinitrobenzoylcannabinol zugab. Das Ganze ließ man dann noch zwölf Stunden lang stehen und filtrierte nachher. Das wässerig klare Filtrat wurde in einen Scheidetrichter gegossen und mit Äther versetzt. Auf Zusetzen von Ammoniak erfolgte erst eine starke weiße Trübung, die sich jedoch nach einigem Umschütteln wieder verlor.

Der Äther färbte sich erst ganz schwach, dann aber immer deutlicher gelb bis gelbrot, was auf eine teilweise Zersetzung schließen ließ. Die Ätherlösung wurde nun weiter mit Wasser gut nachgewaschen und getrocknet. Nachdem sie im Vakuum abdestilliert wurde, blieb eine rötlich-gelbe Masse zurück, aus der sich bei den verschiedenen Kristallisationsversuchen aus Benzin, Äther und Petroläther farblose Nadeln isolieren ließen. Bei der Reinigung und Umkristallisation gingen jedoch immer große Teile der kristallinischen Substanz infolge Zersetzung verloren.

Diaminobenzoylcannabinol weist einen unscharfen Schmelzpunkt von 172—176° auf.

Bemerkungen

Diaminobenzoylcannabinol ist schlecht, wohl aber besser als p-Aminobenzoylcannabinol in verdünnter Säure löslich, jedoch zersetzt sich dabei mindestens die Hälfte der Substanz wieder in Cannabinol.

Es konnten Kristalle von Diaminobenzoylcannabinol-Chlorid erhalten, jedoch dann nicht aus der harzigen Masse isoliert werden.

Diaminobenzoylcannabinol ist Beam-negativ, doch bald zeigt sich die positive Reaktion, welche durch das durch die Verseifung frei gewordene Cannabinol hervorgerufen wird.

Diaminobenzoylcannabinol ist noch viel labiler als die p-Aminobenzoylverbindung, was ja daraus zu ersehen ist, daß es sich

schon zu verseifen beginnt, wenn man die Base mit Ammoniak in Freiheit setzt, um diese dann in den Äther überschütteln zu können. Beim Umkristallisieren ist der Materialverlust viel zu groß, so daß das Resultat nicht als befriedigend gewertet werden konnte.

12. Darstellung von Trinitrocannabinol.

Die Darstellung von Trinitrocannabinol, die schon von *Wood, Spivey* und *Easterfield* (42) ausgeführt und dann von *Cahn* (44) wiederholt wurde, zeitigte ein schlechtes Ergebnis, indem die Verluste bei der Reinigung und beim Umkristallisieren so hoch waren, daß die wenigen Kristalle, die noch übrig blieben, gerade noch für eine Bestimmung des Schmelzpunktes ausreichten, der zwischen 152 und 156 ^{0} liegt.

Es scheinen niedrigere Nitrierungs-Stufen als Verunreinigung anwesend gewesen zu sein, denn erstens war der Schmelzpunkt nicht scharf und zweitens lag er im Vergleich zu den Angaben von *Cahn,* der ihn bei 160 ^{0} findet, zu tief.

Der größte Teil des Nitrierungsproduktes stellte ein bräunlich-rotes, amorphes Pulver dar. An eine Reduktion dieses Produktes war also nicht mehr zu denken.

Aus den großen Schwierigkeiten, die sich bei der Darstellung und speziell bei der Reinigung ergeben, wurde dieser Weg nicht weiter beschritten.

13. Veresterungsversuch mit Triphenylmethylchlorid.

Man löste 3 g Cannabinol in 25 g Pyridin. Zu dieser Lösung wurden 3 g Tritylchlorid zugegeben und unter Ausschluß von Feuchtigkeit sechs Stunden lang auf dem Wasserbade erwärmt. Das Reaktionsgemisch färbte sich während dem Erwärmen immer dunkler, bis es eine ganz dunkel braunrote Farbe annahm. Nach dem völligen Erkalten wurde das Produkt mit Äther versetzt und das Pyridin vermittels eisgekühlter, verdünnter Schwefelsäure völlig entfernt. Die Ätherlösung wurde dann noch mit 5%iger Natriumcarbonatlösung und destilliertem Wasser nachgewaschen. Der Äther wurde mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum

abgedampft, hernach der Rückstand mit Benzin aufgenommen und zur Auskristallisierung des Tritanols bei Zimmertemperatur beiseite gestellt. Es schieden bald gelbe kristallinische Massen aus, die durch Umkristallisieren in weiße Plättchen übergeführt werden konnten und durch Schmelzpunktbestimmungen (163 °) als Tritanol identifiziert wurden. Nachdem sich keine Tritanolkristalle mehr abschieden, wurde vermittels der verschiedensten organischen Lösungsmittel versucht, das Tritylcannabinol zu einer Kristallisation zu bewegen. Aus einer Lösung mit Isopropylalkohol schieden sich nach längerem Stehen bei Zimmertemperatur wenige Kristallplättchen ab, die bei 61 ° schmolzen. Ob es sich hier tatsächlich um die gesuchte Tritylcannabinolverbindung handelt, konnte nicht mit Sicherheit ermittelt werden, da die Ausbeute für die Versuche, die eine eindeutige Identifizierung derselben erheischt, zu gering war. Die Tatsache, daß sich dieser Körper vermittels alkoholischer Kalilauge verseifen ließ und Cannabinol lieferte, spricht jedoch sehr dafür. Auch aus andern Lösungsmitteln konnten keine kristallinischen Produkte mehr erhalten werden.

14. Verseifungsversuche von Cannabinol durch Kalilauge.

Es wurde beobachtet, daß sich eine Ätherlösung von Cannabinol durch Schütteln mit 5%iger wässeriger Kalilauge entsprechend der Reaktion von *Beam* (57) violett färbt und daß aber die wäßrige Kalilauge ebenfalls gefärbt wurde. Dies beweist, daß also ein Teil des Cannabinols alkalilöslich wird. Dadurch traten verschiedene Fragen auf: läßt sich nur ein Teil des Cannabinols oder alles in die wässerig-alkalische Lösung überschütteln? Bleibt das so behandelte Cannabinol in wäßriger Lauge löslich?

Ferner wurde beim Acetylieren des Cannabinolum crudum festgestellt, daß die Verseifungswerte zwischen einem Mono und Diacetylprodukt liegen. Da aber Cannabinol nur eine Hydroxylgruppe besitzt, erhebt sich sofort die Frage: rühren die zu hohen Werte von eventuell diacetylierten Begleitstoffen des Cannabinols her, oder hat eine Aufsprengung der Sauerstoffbrücke des Cannabinols stattgefunden, was unter Umständen ebenfalls zu Diacetyl-

produkten führen könnte. Um dies nachzuprüfen, wurden folgende Versuche ausgeführt.

a) Versuche mit 5%iger, wäßriger Kalilauge

Eine Lösung von 1,0 g Cannabinolum crudum in 50 ccm Äther wurde in einem Scheidetrichter mit 5%iger, wäßriger Kalilauge versetzt und durchgeschüttelt. Nach der Trennung der Flüssigkeiten waren beide violett gefärbt. Die wäßrige Flüssigkeit wurde abgelassen und durch neue ersetzt und wieder ausgeschüttelt. Wider Erwarten nahmen die Färbungen der Kalilaugenauszüge sehr rasch an Intensität ab und schon nach sechsmaligem Ausschütteln waren diese absolut farblos, wobei die Ätherlösung natürlich ihre starke violette Färbung beibehielt.

Da sich dies Erschöpfen nur schlecht erklären ließ, wurde der Versuch weiter geführt, indem man die eben erschöpfte Äther-Cannabinollösung erneut während 14 Stunden mit 5%iger Kalilauge stehen ließ. Dies hatte zur Folge, daß die Ätherlösung tiefer violett gefärbt wurde und die Kalilauge ebenfalls wieder eine violette Färbung annahm. Nun konnte mit der Kalilauge ausgeschüttelt werden, ohne daß eine Abnahme ihrer Violettfärbung feststellbar gewesen wäre. Daraus folgt, daß man der Kalilauge, damit sie richtig einwirken kann, eine gewisse Zeit zur Verfügung stellen muß.

Die vereinigten Kaliauszüge wurden angesäuert und mit Äther ausgezogen. Beim Ansäuern bildete sich, wie zu erwarten war, eine starke Trübung und die violette Farbe schlug in hellgelb um. Das Überschütteln in den Äther ging sehr willig vor sich. Der Äther wurde nun im Vakuum abgedampft. Der gelbe, harzige Rückstand löste sich ziemlich leicht, jedoch nicht ganz vollständig in wäßriger 5%iger Kalilauge auf. Diese Lösung war nicht, wie erwartet, violett, sondern gelb bis dunkelgelb gefärbt. Durch Acetylieren des harzigen Rückstandes konnten trotz aller Versuche keine Acetylprodukte ermittelt werden.

Diese Versuche zeigen, daß durch die Einwirkung von Kalilauge irgend eine chemische Veränderung hervorgerufen wurde.

b) Versuche mit 5%iger alkoholischer Kalilauge

Von der Annahme ausgehend, daß eine Aufspaltung vermittels alkoholischer Kalilauge rascher vor sich gehen würde, ließ man auf Cannabinolum crudum 5%ige alkoholische Kalilauge einwirken und zwar teils kalt, teils warm auf dem Wasserbade. Zu diesem Zwecke ließ man 2,0 g Cannabinolum crudum mit 50 ccm 5%iger alkoholischer Kalilauge während 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen (K). Die gleichen Mengen erhitzte man während 8 Stunden am Rückflußkühler auf dem Wasserbade (W).

Beide Reaktionsgemische K und W, die intensiv violett gefärbt waren, wurden hernach mit viel Wasser versetzt, wobei sich bei beiden die Lösung stark trübte. Jedes dieser Gemische wurde nun für sich mit Äther ausgezogen, wobei die Trübungen verschwanden. Diese Ätherauszüge Ka und Wa wurden noch mit Wasser nachgewaschen und der Äther nach der Trocknung über Natriumsulfat im Vakuum abgedampft. Es blieben gelbe, cannabinolähnliche, harzige Massen zurück.

Die wäßrigen Lösungen, welche immer noch eine intensiv violette Färbung zeigten, wurden nun mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert, was bewirkte, daß ihre Farbe sofort in gelb umschlug. Die Lösungen wurden nun mit Äther extrahiert und zwar ging dies sehr leicht vor sich. Mit diesen Ätherauszügen Kb und Wb wurde analog wie oben verfahren. Auch hier gelangte man zu ähnlichen Rückständen.

Die vier Rückstände Ka, Kb, Wa, Wb wurden nun jeder für sich in der üblichen Weise acetyliert. Bei den Reaktionsprodukten Ka und Wa verlief die Ausschüttelung, die in der allgemein üblichen Art ausgeführt wurde, normal, und man erhielt nach dem Abdampfen des Äthers etwas dunkler gefärbte Rückstände. Diese wurden in Alkohol aufgenommen und in der Kälte zur Kristallisation beiseite gestellt. Schon am nächsten Tage konnten daraus Acetylcannabinolkristalle gesammelt werden. Die Ausbeute aus Ka betrug etwa das Dreifache von derjenigen aus Wa.

Bei der Aufarbeitung der Acetylprodukte aus Kb und Wb, die wie bis jetzt durch Aufnehmen in Äther und Ausschütteln desselben mit verdünnter, eisgekühlter Schwefelsäure und Karbonat-

lösung vorgenommen wurde, erhielt man neben dem normalen in Äther gelösten Anteil noch ein in Wasser und Äther unlösliches, rötlich-braunes Pulver.

Bei Wb betrug die Menge desselben ungefähr das Dreifache wie bei Wa. Alle Versuche, dieses rötlich-braun gefärbte, amorphe Pulver zu kristallisieren, verlieren erfolglos. Zudem ist es nur in Chloroform einigermaßen gut löslich.

Es ist also als sehr wahrscheinlich anzunehmen, daß es sich hier um Polymerisations- oder Oxydationsprodukte handelt. Aus den ätherlöslichen Anteilen von Kb und Wb konnten trotz allen Kristallisationsversuchen keine kristallinischen Acetylprodukte isoliert werden.

Ergebnis dieser Verseifungsversuche

1. Die Einwirkung von Kalilauge auf Cannabinol bewirkt eine chemische Veränderung desselben, und zwar ist diese bei der Verwendung alkoholischer Kalilauge größer als bei wäßriger. Die Zersetzung geht in der Wärme viel intensiver vor sich als in der Kälte, wie aus den verschiedenen Ausbeuten an Acetylcannabinol aus Ka und Wa deutlich ersichtlich ist. Ebenso veranschaulicht die Gewinnung des amorphen Pulvers aus Kb und Wb die chemischen Veränderungen, die durch diese Manipulationen vor sich gegangen sein müssen.

2. Die Tatsache, daß einmal in Lauge übergeschütteltes Cannabinol, nach Überschütteln in Äther und Abdampfen desselben, wieder in wäßriger Kalilauge löslich ist, und daß ein Acetylieren desselben keine Acetylprodukte mehr liefert, zeigt ebenfalls, daß das Cannabinol dadurch stark angegriffen wurde.

3. Diacetylprodukte konnten keine erhalten werden, obwohl man mit dem Auftreten derselben in Kb und Wb rechnete. Dadurch dürfte das Vorhandensein der früher titrimetrisch festgestellten Diacetylprodukte in acetyliertem Cannabinolum crudum wohl von den Begleitstoffen des Cannabinols herrühren, nicht aber durch eine chemische Veränderung desselben.

B. Chromatographische Untersuchungen

I. Allgemeine Versuche.

Es lag nahe, vermittels der Chromatographie die Isolierung und Reingewinnung zu versuchen und so zur eventuellen Kristallisation von Cannabinol zu gelangen.

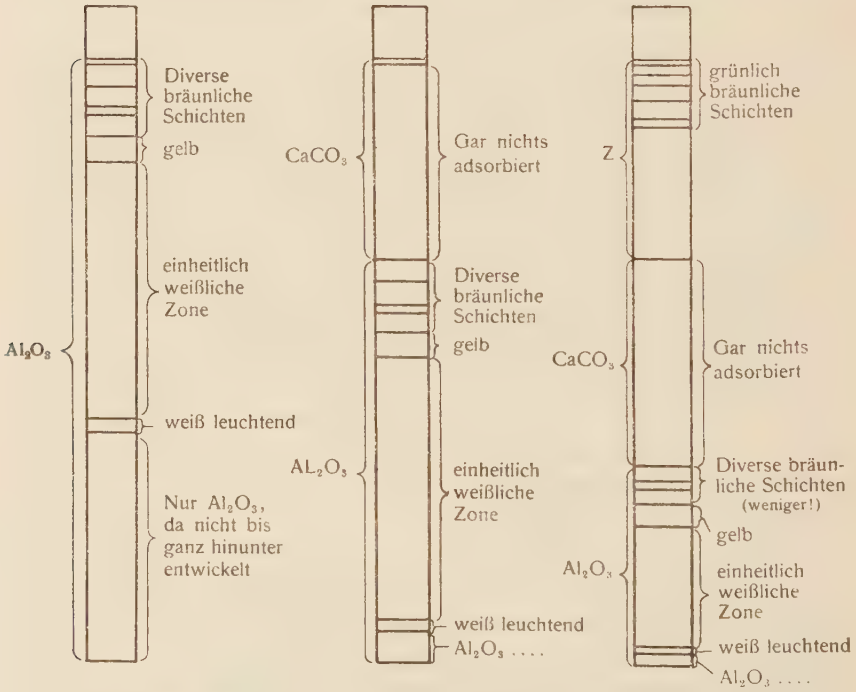
Dieser Weg der Isolierung ist viel schonender und eleganter, denn hier ist der Körper den Einflüssen von Säuren, Alkalien, Wärme und so weiter nicht ausgesetzt. Zudem sollten ja auch die Ausbeuten sozusagen hundertprozentig sein, da die Gefahr einer Zersetzung viel kleiner ist. Die Praxis hat gezeigt, daß sich harzige Gemische nur sehr schwer durch die chromatographische Adsorptionsanalyse voneinander trennen lassen. Das heißt, sobald einmal ein Körper eine gewisse Reinheit besitzt, so leistet die Chromatographie zur endgültigen Reinigung gute Dienste, nicht aber, wenn es sich darum handelt, ganze Gemische von harzigen Substanzen voneinander zu trennen. Auch läßt sich mit verhältnismäßig gut kristallisierbaren Stoffen chromatographisch besser arbeiten als mit solchen, die schwer oder gar nicht zur Kristallisation zu bringen sind.

Cannabinol und seine Begleitstoffe haben ferner den Nachteil, daß je nach Konzentration der Lösung oder verschiedenem Füllen der Adsorptionsröhren, das Chromatogramm bei ein und demselben Ausgangsstoff eine verschiedenartige Verteilung der Schichten erfolgen kann. Nachteilig wirkt auch der Umstand, daß sich diese Stoffe sehr schlecht eluieren lassen, so daß man bei jeweiligem Chromatographieren einen großen Prozentsatz als Verlust einsetzen muß.

Nach den verschiedensten Versuchen hat sich Aluminiumoxyd (Siegfried) für diese Stoffe als bestgeeignetes Adsorbens erwiesen. Obwohl nach *Valentin* (56) Calciumcarbonat für sauerstoffreiche Körper stärker wirken soll, hat dieses hier schlechte Resultate geliefert. Tonsil, Talkum und Magnesiumoxyd sind ebenfalls als nicht sehr günstig befunden worden.

Wie ungleich die verschiedenen Adsorbentien auf denselben Stoff wirken, veranschaulicht folgender Versuch. Als zu adsorbierender Körper diente ein gereinigter Petrolätherauszug von Ha-

schisch. Die Konzentration der Lösung betrug 1%. Als Adsorbentia verwendete man Aluminiumoxyd (Siegfried), Calciumcarbonat (Ph. H. V.) und Puderzucker. Es wurden drei Röhren vom selben Durchmesser gefüllt und zwar Röhre I nur mit Aluminiumoxyd, Röhre II die untern zwei Drittel mit Aluminiumoxyd und das obere Drittel mit Calciumcarbonat, Röhre III mit je einem Drittel Puderzucker (Z), Calciumcarbonat und Aluminiumoxyd. Die Lösung wurde mit schwachem Vakuum, das bei allen drei Versuchen die gleiche Intensität hatte, durch die Röhren gesogen. Nach dem Entwickeln mit Petroläther zeigten die Chromatogramme folgendes Bild:



Deutlich kann man daraus erkennen, daß Calciumcarbonat überhaupt nichts adsorbiert hat, während im Zucker (Z) nur Chlorophyll zurückgehalten wurde. In dem darunter liegenden Aluminiumoxyd kann man dasselbe unveränderte Bild, welches für diese Lösung typisch ist, beobachten.

Wie man aus diesem Versuch entnehmen kann, leistete im vorliegenden Falle Zucker nur zur Adsorbtion von Chlorophyll gute Dienste, was hauptsächlich dort von praktischer Bedeutung sein dürfte, wo es sich darum handelt, mit einer chlorophyllreichen Lösung von haschischverdächtigem Material Farbreaktionen auszuführen.

Das Chlorophyll entfernte man bis jetzt durch Schütteln der Lösung mit Kohle; diese hält nun aber oft einen gewissen Prozentsatz von Haschisch fest, so daß, wenn es sich ohnehin nur um Spuren handelt, die Reaktion gefälscht werden könnte. Wenn man nun eine Petrolätherlösung von dem zu untersuchenden Material durch ein Röhrchen führt, das Zucker als Adsorbens enthält, so geht Cannabinol glatt durch, während ein großer Teil des Chlorophylls adsorbiert wird.

Als Lösungsmittel eignet sich für Cannabinol am besten Petroläther. Um die anzuwendende Konzentration zu ermitteln, wurden verschiedene Versuche gemacht. Wenn es sich darum handelt, im Chromatogramm die An- oder Abwesenheit dieser oder jener Zone zu ermitteln, so leisten 1‰- bis 1%ige Lösungen gute Dienste. Soll aber jedoch nachher aus dieser oder jener Schicht der Körper durch Elution wieder gewonnen werden, dann kann man die Konzentration mit Vorteil bis 5% steigern. In der Regel wurden mit 1%igen Lösungen die günstigsten Resultate erzielt, und daher wurde auch im allgemeinen mit solchen Konzentrationen gearbeitet. Als Entwickler wurde mit Benzol-Benzin 1 + 3 gute Erfahrungen gemacht, jedoch hat das Benzol den Nachteil, daß es sich relativ schwer aus den harzigen Stoffen wieder entfernen läßt. Aus diesem Grunde wurde auch zum Entwickeln meistens Petroläther verwendet. Zum Eluieren eignete sich eine Mischung von Äther und Methylalkohol (im Verhältnis von 98 + 2), obwohl auch diese Elutionsflüssigkeit nicht ganz befriedigte, da, wie schon gesagt, all diese harzigen Stoffe sich nur ungern wieder vom Adsorbens trennen.

Das erste Ziel, das die Wegleitung für die chromatographische Aufarbeitung von Haschisch bildete, war die Frage: Wo ist Cannabinol im Chromatogramm zu finden, und was für ein Band zeigt seinen Sitz an?

Eine weitere Frage, die zu beantworten war, lautete: Ist Cannabinol, das durch die Hochvakuumdestillation erhalten wird, ein Gemisch, und wenn ja, verhält sich das Cannabinol zu den Begleitstoffen wie das Acetylprodukt zu den nicht acetylierbaren Rückständen?

Zu diesem Zwecke arbeitete ich folgende zwei Chromatogramme auf:

1. Ein Petrolätherauszug, der nach der Methode *Casparis* (48) aufgearbeitet wurde.

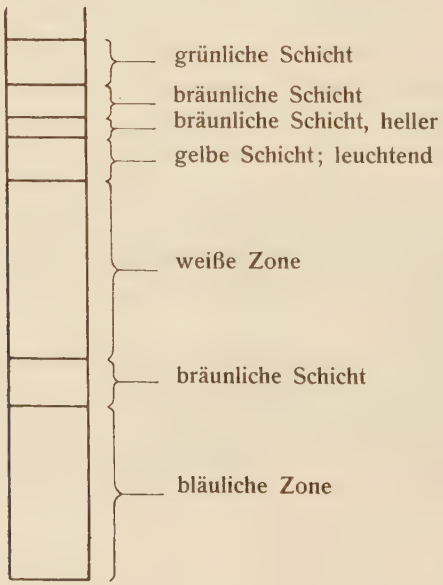
2. Eine Petrolätherlösung von frisch destilliertem „Cannabinol crudum".

II. Spezielle Versuche.

1. Chromatogramm des Petrolätherauszuges

Wie ich vorher erwähnte, eignete sich als Adsorbens Aluminiumoxyd am besten, als Entwicklur wurde Petroläther als am geeignetsten befunden, und als Elutionsflüssigkeit diente Äther mit 2 % Methylalkohol. Länge und Durchmesser der Adsorptionsröhre richteten sich nach der Quantität des zu untersuchenden Materials.

Der aufgearbeitete Petrolätherauszug zeigte folgendes Chromatogramm:



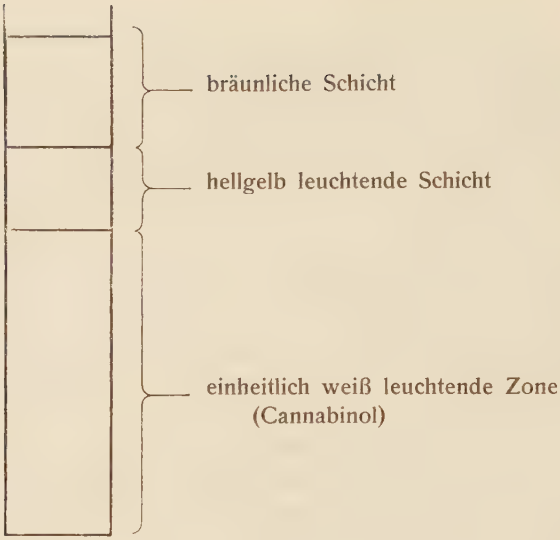
Diese vielen Schichten wurden auseinandergenommen und getrennt. Alle Zonen lieferten ein wenig mehr oder weniger stark gelb bis bräunlich gefärbtes Harz, die alle außer der braunen Schicht und derjenigen, die den Kohlenwasserstoff n-Nonacosan enthielt, Beam-positiv reagierten. Mit dem Reagens *Duquénois* (58) jedoch gab nur die weiße und bläuliche Zone eine schöne Reaktion. Alle diese Zonen wurden acetyliert, mit dem Resultat, daß nur aus der weißen und bläulichen Zone kristallinisches Acetylcannabinol erhalten werden konnte. Die acetylierten Eluate aus den andern Zonen, aus denen kein Acetylcannabinol erhalten werden konnte, wurden verseift, um erkennen zu können, ob dieselben überhaupt nicht acetyliert wurden, oder ob sie nur keine kristallinischen Acetylprodukte lieferten. Überraschenderweise konnte bei den meisten eine Acetylierung festgestellt werden, deren Werte jedoch sehr auseinander gingen. Die Frage, ob es sich hier um Cannabinol handelt, das sich noch in dieser Zone befand und acetyliert wurde, oder ob wirklich andere Stoffe, die acetylierbar sind, neben Cannabinol im Haschisch vorkommen, konnte auf Grund dieser Ergebnisse nicht mit Sicherheit beantwortet werden.

Trotz der chromatographischen Zerlegung des Haschisch in seine Komponenten konnte keine der Zonen, die sich im Chromatogramm als einheitliche Körper erwiesen, kristallinisch erhalten werden. Selbst wiederholtes, chromatographisches Reinigen des Körpers ermöglichte keine Kristallisation der harzigen oder öligen, gelblichen Harze.

2. Chromatogramm von Cannabinol crudum

Es wurde analog der Chromatographie des Petroläthers verfahren. Das Chromatogramm zeigte folgendes Bild: (s. Seite 48).

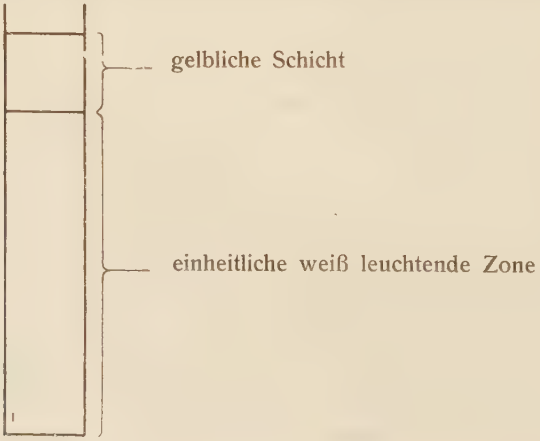
Cannabinol crudum besteht also, wie das Chromatogramm zeigt, aus drei verschiedenen Körpern. Die Schichten wurden getrennt und eluiert, es blieben überall gelbliche, harzige, klebrige Massen zurück, die dann jede für sich acetyliert wurden. Auch hier lieferte nur die weiße Schicht ein kristallinisches Produkt, das als Acetylcannabinol erkannt werden konnte. Kristallisationsversuche der unacetylierten Schichten schlugen auch hier fehl.



3. Chromatogramm von reinem Cannabinol, das durch Verseifen von kristallinischem Acetylcannabinol erhalten wurde

Frisch verseiftes Cannabinol ist sozusagen farblos, färbt sich aber bald gelb.

Dies kam auch im Chromatogramm zum Ausdruck.



Die große weiße sowie auch die obere kleinere gelbe Schicht gaben alle Farbreaktionen, die für Cannabinol charakteristisch sind. Das gelbliche Harz, das aus der weißen Zone herausgezogen wurde, ließ sich durch Acetylieren leicht wieder in kristallinisches Acetylcannabinol überführen, nicht aber das Harz, das aus der gelben Schicht stammte.

Cannabinol, das durch Verseifen von Acetylcannabinol gewonnen und hernach noch durch die Chromatographie gereinigt wurde, wurde zu kristallisieren versucht.

Man erhielt in der harzigen Masse eingebettete Nädelchen und kleine Rosetten, die jedoch nicht von dem Harz getrennt werden konnten.

Zusammenfassend kann festgestellt werden:

1. Cannabinol erscheint im Chromatogramm als unter der Quarzlampe aufleuchtende weiße bis bläuliche Schicht.

2. Eine absolut scharfe Trennung der verschiedenen Komponenten des Haschisch ist vermittels der Chromatographie, wenn überhaupt möglich, so nur unter großen Verlusten an Material zu erreichen.

3. Die Dunkelfärbung des Cannabinols, die durch den Luftsauerstoff hervorgerufen wird, stellt eine tatsächliche Veränderung (Oxydation) des Cannabinols dar, was durch das Auftreten der zweiten Zone im Chromatogramm bestätigt wird.

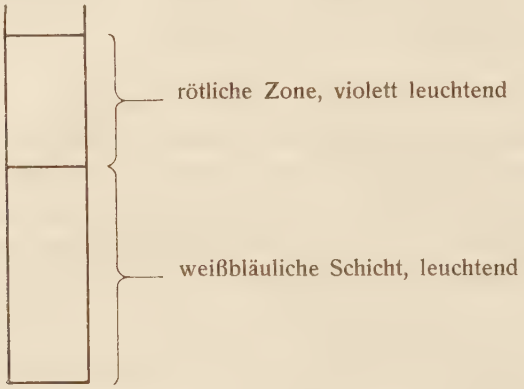
4. Die nur 30%ige Ausbeute von kristallisiertem Acetylcannabinol bei einer Acetylierung von Cannabinol crudum ist erklärlich, da das Verhältnis von Cannabinol zu den Begleitstoffen ungefähr 2 : 3 beträgt; es wurde durch Wägen der chromatographierten Menge Cannabinol crudum und der einzelnen Zonen ermittelt.

5. In einer chromatographisch reinen, alkoholischen Cannabinollösung bildeten sich bei langsamem Verdunstenlassen Kristalle, die aber nicht isoliert werden konnten, da sie dieselben Löslichkeiten wie ihre Umgebung aufwiesen. Ob die Zersetzungsprodukte, die durch Einwirkung des Luftsauerstoffes hervorgerufen wurden, eine weitere Kristallisation verhinderten, oder ob bis jetzt nur noch nicht die richtigen Bedingungen für eine Kristallisation von Cannabinol geschaffen wurden, ist schwer zu ent-

scheiden. Jedoch wurde dadurch die Möglichkeit, Cannabinol kristallinisch erhalten zu können, gezeigt.

6. Eine quantitative Abtrennung des n-Nonacosans durch Auskristallisierenlassen in Methylalkohol erfolgt nicht.

7. Merkwürdig verhält sich eine Lösung von Acetylcannabinol beim Chromatographieren mit gewöhnlichem Aluminiumoxyd, indem sich zuerst nur eine einheitliche Zone im Chromatogramm erkennen läßt. Bei längerem Stehenlassen des Chromatogramms bilden sich jedoch zwei Schichten heraus.



Die weiß-bläuliche Schicht stellt sich nach der Elution als Cannabinol heraus.

Acetylcannabinol wird also durch Chromatographieren, wenn auch langsam, so doch deutlich verseift, wenn das Adsorbens nicht ganz alkalifrei ist.

Mit einem Aluminiumoxyd (Siegfried), welches zuvor mit phenolischer Petrolätherlösung gewaschen wurde, konnte sozusagen keine Verseifung festgestellt werden.

C. Identitätsprüfungen

Nach einer eindeutigen, empfindlichen und rasch ausführbaren Identitätsreaktion für das Cannabis wurde schon lange gesucht. Man findet darüber in der Literatur zahlreiche Abhandlungen, die sich teils ergänzen und bestätigen, teils aber auch widersprechen.

Die Tatsache, daß die harzartige Masse, welche von der weiblichen Pflanze der Cannabis indica in gewissen warmen Gegenden abgesondert wird, in die Klasse der Rauschgifte eingereiht werden muß, erhöht das Interesse einer eindeutigen Identifizierung. Dadurch werden aber auch die Ansprüche an ein Nachweisverfahren erhöht. Es handelt sich ja oft darum, den Nachweis von Haschisch in Tabak, Zuckerwaren und so weiter zu erbringen, wobei man meistens mit relativ kleinen Mengen zu tun haben wird. Nicht nur dem reinen Wissenschaftler also, sondern in erster Linie dem Praktiker ist es sehr daran gelegen, eine Methode bei der Hand zu haben, die es ihm ermöglicht, die An- oder Abwesenheit von Cannabis indica eindeutig und sicher festzustellen.

In der umfangreichen Literatur werden verschiedene Methoden genannt. Diese verschiedenartig beurteilten Nachweisverfahren wurden nun nachgeprüft und zwar an Haschisch von bester Qualität, aber auch an Cannabinol, das durch Verseifen von kristallisiertem Acetylcannabinol gewonnen wurde.

Von besonderem Interesse sind die Reaktionen von *Beam* (57), *Duquénois* (58), *Ghamrawy* (59), da diese die weitaus sichersten und eindeutigsten Resultate zeitigten. Bei unseren Untersuchungen wurde daher besonderes Gewicht auf diese drei Reaktionen gelegt, während die anderen, die uns weniger spezifisch und zu wenig sicher erscheinen, hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden sollen.

Der Nachweis vermittels ultraviolettem Licht, der von *Khouri* (60) 1935 eingeführt wurde, ist ebenfalls näher geprüft worden.

1. Reaktion von Beam (57).

Man unterscheidet zwei Reaktionen; nämlich eine basische und eine saure, wobei aber die basische weit sicherer und zuverlässiger ist. Obwohl in der Literatur von verschiedenen Autoren,

wie *Trolle* (61), *Rende* (62), *Weitz* (63) und *Dardanne* (63), die Unzulänglichkeit der Beamschen Reaktion dargelegt wird, so bin ich dennoch zur Überzeugung gelangt, daß die alkalische Reaktion von Beam — eventuell Modifikation nach *Bouquet* (64) — absolut brauchbare Resultate liefert.

a) Alkalische Reaktion

Das Reagens hierzu besteht aus einer 5%igen Lösung von Kalihydroxyd in 95% Äthyl-Alkohol.

Die Technik der Reaktion ist einfach und wird wie folgt gehandhabt:

Ausziehen des zu untersuchenden Stoffes mit Petroläther, filtrieren und verdunsten des Äthers. Nachdem dies geschehen ist, gibt man zu dem Rückstand einige Tropfen Reagens und rührt mit einem Glasstab um. Es bildet sich bei Gegenwart von Haschisch eine mehr oder weniger starke violette Färbung.

Zugabe von konzentrierter Salzsäure bewirkt sofortigen Farbumschlag in Gelb.

Bemerkungen

Petroläther ist nicht das einzig mögliche Extraktionsmittel, wohl aber das beste.

Aceton, Äther, Methyl, Äthyl, Amyl, Isopropyl-Alkohol, Benzol, Xylol, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff und andere organische Lösungsmittel gehen auch, aber sie geben oft weniger schöne Farbumschläge. So erhält man zum Beispiel bei Verwendung von Aceton oft nur eine schmutzig weinrote Färbung. Eine Sonderstellung soll Äthylacetat einnehmen, das von *Wollner* (65) vorgeschlagen wurde, indem dies als Lösungsmittel besonders günstig sein soll.

Zur Herstellung des Reagens kann ebenfalls Methyl-, Amyl- oder Isopropyl-Alkohol verwendet werden; auch kann die Kalilauge durch Natronlauge ersetzt werden. Nach unseren Erfahrungen ist eine 5%ige Lösung von Kaliumhydroxyd in 95% Äthyl-Alkohol am günstigsten.

Die Reaktion ist natürlich sinngemäß auszuführen, je nach Quantität der vorhandenen Harzmenge.

Die Reaktion von Beam ist für Cannabinol nicht spezifisch, sondern spricht alle Körper des Harzes an, die bei einer Temperatur von 160° bei 0,05 mm Druck destillieren, d. h. etwa die Bestandteile des „Cannabinol crudum".

Diese Fraktion wurde chromatographisch weitmöglichst in ihre Komponenten zerlegt; jede gab eine klar positive Beamsche Reaktion.

Ferner wurde Cannabinol crudum mehrmals acetyliert und jeweils das Acetylcannabinol auskristallisiert, bis nichts mehr herauszuholen war. Dieser von Cannabinol befreite Rückstand — in der Chromatographie war auch das für Cannabinol typische Band nicht mehr erkennbar — gab sofort eine eindeutig positive Reaktion mit dem Reagens nach Beam.

Reines, frisches Cannabinol gibt die Beamsche Reaktion auch, aber nicht sehr schön.

Die Anwesenheit von viel Chlorophyll oder Verunreinigungen kann die Reaktion stören. Diesem Übelstand kann abgeholfen werden, indem man die zu untersuchende Lösung mit Tierkohle schüttelt und so die Verunreinigungen adsorbiert. Es besteht allerdings die Gefahr, daß dadurch die Empfindlichkeit der Reaktion mehr oder weniger stark herabgemindert wird.

b) Saure Reaktion

Bei der Ausführung dieser Reaktion geht man folgendermaßen vor sich:

Man zieht die zu untersuchende Substanz mit Petroläther aus und filtriert, dann verdampft man das Lösungsmittel und gibt zum Rückstand einige Tropfen Reagens, das aus mit Salzsäuregas gesättigtem, absoluten Alkohol besteht, hinzu. Bei Gegenwart von Cannabis entsteht intensiv rote Färbung, die durch Zugabe von Alkohol oder Wasser wieder verschwindet.

Bemerkungen

Schon dadurch, daß das Reagens weniger haltbar und schwerer herzustellen ist als dasjenige, welches zur Ausführung der alkalischen Reaktion verwendet wird, dürfte dieser Nachweis der alkalischen Reaktion von Beam unterlegen sein.

In Bezug auf Zuverlässigkeit und Genauigkeit lieferte das andere Reagens ebenfalls bessere Resultate.

Die Modifikation der sauren Reaktion durch *Beam* selbst, indem er das Reagens durch Schwefelsäure ersetzt, welche dem in Aceton gelösten Rückstand tropfenweise zuzufügen ist und im positiven Falle eine kirschrote Färbung hervorruft, ist nach *Bouquet* (64) zu grob und oft unzuverlässig.

Die von *Nickolls* (66) und *Plasenica* (67) vorgeschlagenen Änderungen dieser Reaktion dürften die Stellung der alkalischen Reaktion von *Beam* kaum erschüttern.

2. Reaktionen, die auf derjenigen von Beam aufgebaut sind.

a) Reaktion von Wollner (65) 1937

Wollner hilft dem Übelstande, daß Kohle oft einen ziemlichen Prozentsatz von Beam-positiven Substanzen adsorbiert, ab, indem er folgende Methode vorschlägt:

1. Eine Probe von ca. 1,0 g bis 6,0 g der zu untersuchenden Substanz zieht man mit 50 ccm reinem Essigester aus.
2. Nach dem Ausziehen von einigen Minuten filtriert man zwei Portionen von je 10 ccm.
3. Bei einem Teil verdampft man das Lösungsmittel direkt auf dem Wasserbade.
4. Zum andern Teil gibt man noch 0,5 g Norit hinzu und schüttelt. Nun filtriert man von der Kohle ab und verdampft das Lösungsmittel auf dem Wasserbade.
5. Mit den Rückständen aus 3. und 4. führt man jetzt die Reaktion von Beam aus.

Diese Reaktion zeitigte sehr brauchbare Resultate.

b) Reaktion von Bouquet (64) 1937

Bouquet versucht mit folgender Methode die alkalische Reaktion von Beam zu verbessern.

1. Die zu untersuchende Substanz in einem Mörser pulverisieren.
2. Das Pulver mit Kaliumhydroxyd verreiben.
3. 5—10 ccm 95% Äthylalkohol zugeben und während 5—10 Minuten weiter miteinander vermengen.

4. Filtrieren in ein kleines, graduiertes Reagensglas. Das Filtrat ist selbstverständlich mehr oder weniger violett gefärbt.
5. 1 ccm des Filtrates 5—10mal mit destilliertem Wasser verdünnen (je nach Farbintensität).
6. Amylalkohol zugeben und schütteln.
7. Beim Stehenlassen scheidet sich oben der violett gefärbte Amylalkohol ab, während die wäßrige Lösung entfärbt wurde.

Bemerkungen

Diese Modifikation hat sehr gute Resultate ergeben, vor allem konnte man drei Tatsachen feststellen:

1. Sie ist sehr empfindlich.
2. Sie eignet sich sehr gut, um Haschisch in Gemischen (z. B. Tabak, Pillen, Tabletten) nachzuweisen, da die Farbe im Amylalkohol besser erkennbar ist.
3. Man kann bei der Ausführung der Reaktion auch an Stelle von Äthylalkohol das von *Wollner* vorgeschlagene Äthylacetat verwenden und sich so die Vorteile der Wollnerschen Reaktion noch zu Nutze machen.

c) Reaktion von Myttenaere (68) 1937

Der Autor beschreibt die Reaktion folgendermaßen:

Ungefähr 0,5 g einer pulverisierten Probe werden mit Benzin 10 ccm aufgenommen und dann filtriert. Zu 1 ccm des Filtrates gibt man 3—4 Tropfen 5%iger alkoholischer Kalilauge hinzu und schüttelt eine Minute, dann fügt man 1 ccm Amylalkohol hinzu. Wenn Cannabis anwesend ist, so färbt sich die Flüssigkeit rosarotviolett.

Myttenaere will so oxydativen Einwirkungen, die durch das Verdampfen der Petrolätherlösung entstehen könnten, steuern.

d) Reaktion von Munch (69) 1936

Munch versucht, durch Abdecken mit Wachs eine Oxydation zu verhindern, indem er zu dem Petrolätherauszug 0,5 g Paraffin mit niedrigem Schmelzpunkt zugibt. Dann dunstet man bis auf ca. 2 ccm ein und gibt dann das Reagens von Beam zu.

Das Verhindern einer oxydativen Einwirkung durch den Luftsauerstoff ist jedoch nicht notwendig, da dieser keinen Einfluß auf den Ausfall oder die Empfindlichkeit der Reaktion ausübt.

e) Reaktion von Field (70) 1937

Viehoever (70) beschreibt diese Reaktion wie folgt:

Eine Portion von dem verdächtigen Kraut, getrocknet und ein wenig zerkleinert, gibt man in einen kleinen Weithals-Erlenmeyer. Dazu gibt man, gefolgt von sofortigem Schütteln von fünf Sekunden, einen kleinen aber genügenden Teil (Volumen) von der Test-Lösung, bestehend aus:

Benzol neun Teile,

NaOH 2 % gelöst in Äthylalkohol ein Teil.

Die Flüssigkeit wird dann sofort in eine Evaporierschale dekantiert. Sehr zufriedenstellende Resultate wurden erhalten, wenn die Droge während fünfzehn bis neunzig Sekunden mit Benzol ausgezogen wurde. Die schwach gelbliche Benzollösung wird dann sofort dekantiert und mit der gleichen Menge von 2%iger alkoholischer Natronlauge gemischt.

(Pflanzenpigmente, Chlorophyll etc. beeinflussen die Genauigkeit und Schnelligkeit der Reaktion nur sehr wenig, und insbesondere ist die Farbreaktion dadurch nicht sehr beeinträchtigt.)

Die Reaktion ist positiv, wenn ein Farbwechsel von dem schwach gelblichen zu rosarot innerhalb ein oder zwei Minuten eintritt. Nach kurzem Stehen nimmt die Färbung eine dunklere Tönung an.

Diese Reaktion kann noch erweitert werden, wenn man diese rote Lösung zur Trockene verdampfen läßt. Dann bleibt ein zwischen rosarot und violett gefärbter Rückstand zurück. Wird nun dieser in Ammoniak aufgelöst, so erhält man eine orangerote Lösung, nimmt man ihn hingegen mit Aceton auf, so färbt sich die Lösung blauviolett.

Bemerkungen

Versuche haben ergeben, daß diese Reaktion an Empfindlichkeit derjenigen von *Beam* (57), modifiziert von *Bouquet* (64), nachsteht. Der Farbwechsel in rosarot bis dunkelrot ist nicht

scharf und nimmt je nach Cannabinolgehalt der Substanz verschiedene Töne an. So reagiert zum Beispiel reines Cannabinol tief violett, während ein cannabinolarmes Präparat eine rosa Färbung hervorruft.

3. Reaktionen, die nicht auf der Beamschen Reaktion beruhen.

a) Reaktion von Ghamrawy (59) 1938

Ghamrawy benützt zum Nachweis von Haschisch ein Reagens von folgender Zusammensetzung:

1,0 g Dimethylaminobenzaldehyd werden in 5 ccm konzentrierter Schwefelsäure gelöst, dann wird 1 ccm destilliertes Wasser zugefügt und abgekühlt.

Die zu untersuchende Substanz wird mit Petroläther ausgezogen, filtriert und das Lösungsmittel eingedampft.

Nun wird das Reagens zugegeben, und es entsteht nach Hinzufügen von einigen Tropfen Wasser eine indigoblaue Farbe, wenn Cannabinol anwesend ist.

Bemerkungen

Die Intensität der Farbe stellt einen aproximativen Gradmesser für die Menge Cannabinol dar. Man kann auch so vorgehen, daß man das Reagens direkt während des Nachweises bereitet, indem man zum Rückstand nach Verdampfen des Petrolätherauszuges einige Körnchen von Dimethylaminobenzaldehyd zugibt und dann konzentrierte Schwefelsäure einwirken läßt. Es entsteht nun eine blutrote Farbe.

Bei tropfenweiser Zugabe von Wasser entsteht an den Berührungspunkten zuerst eine indigoblaue Färbung, nachher geht auch die blutrote Färbung der Schwefelsäure über violett in blau über.

Die Reaktion von Ghamrawy ist ziemlich impfindlich, jedoch für Haschisch nicht absolut spezifisch.

b) Reaktion von Duquénois (58) und Hassan Negem Mustapha 1938

Im Mai 1938 publizierten die erwähnten Autoren eine Reaktion, welche von mir unabhängig gefunden wurde und in dieser Zeit bereits von mir in Gebrauch war.

Für diese Reaktion wird folgendes Reagens gebraucht:

Vanillin	0,40
Azetaldehyd	0,06
Alkohol 59	20,0

Die zu untersuchende Substanz wird wie bei den vorhergehenden Reaktionen mit Petroläther ausgezogen, filtriert und der Petroläther verdampft.

Dann gibt man 2 ccm Reagens hinzu und 1 ccm konzentrierte Salzsäure.

Bei Anwesenheit von Cannabinol entsteht nun erst eine wassergrüne Farbe, diese geht über grau, indigo in violett über.

Bemerkungen

Diese Reaktion leistet zur qualitativen Beurteilung gute Dienste und scheint nach unseren Erhebungen für Cannabinol spezifisch zu sein. So zum Beispiel reagiert vermittels mehrmaliger Acetylierung von Cannabinol befreites Haschisch nicht mehr, während die Reaktionen nach *Beam* und *Ghamrawy* positiv bleiben. Ebenfalls reagieren die verschiedenen Zonen von chromatographiertem Cannabinol, welches durch Vakuumdestillation bei 160° und 0,05 mm Druck erhalten wurde, je nach Gehalt an Cannabinol gar nicht, schwach oder intensiv.

Duquénois und *Mustapha* haben diese Reaktion zu einer kolorimetrischen quantitativen Bestimmunggsmethode ausgearbeitet; über den Wert dieser Bestimmungsmethode ein Urteil abzugeben, erscheint uns jedoch etwas verfrüht.

Es gibt noch eine ganze Menge weiterer qualitativer Reaktionen, die uns jedoch entweder nicht als spezifisch oder sonst für die Praxis ungeeignet erscheinen. Auf jeden Fall dürften sie in Bezug auf Sicherheit den bis jetzt erwähnten unterlegen sein. Erwähnt seien in diesem Zusammenhange die Reaktionen von *Fröhde, Millon, Hisar-Edesen* (72), *Hesse, Hirschsohn* und *Liebermann.*

Besonderer Erwähnung wert ist der qualitative Nachweis von Haschisch vermittels Ultraviolettstrahlen, wie sie *Khouri* (60) 1935 vorschlägt. Der Autor hat festgestellt, daß eine Lösung von Haschisch in Petroläther unter der Quarzlampe rein grünlich fluo-

resziert. Auch andere Lösungsmittel sind verwendbar, doch ist Petroläther vorzuziehen.

Die Fluoreszenz ist ziemlich spezifisch und wird noch durch sehr geringe Mengen Haschisch hervorgerufen. Es ist dabei zu beachten, daß man die Fluoreszenz zum Verschwinden bringen kann, wenn man die Lösung fest mit Tierkohle schüttelt. Diese Reaktion dürfte als Kontrollverfahren der Beamschen Reaktion gute Dienste leisten.

Allgemeine Feststellungen

Nach all dem Gesagten geht hervor, daß der Analytiker vermittels der angegebenen Reaktionen im Stande sein wird, mit Sicherheit die Anwesenheit von Haschisch nachweisen zu können.

Sinngemäß sind dabei mindestens drei verschiedene Methoden auszuführen, um zu einem sicheren Resultate zu kommen.

Am besten scheint uns, wenn man sich bei einer Analyse der Beamschen alkalischen Reaktion, modifiziert von *Bouquet,* bedient, gleichzeitig aber noch Cannabis mit dem Reagens von *Duquénois* und *Mustapha* kontrolliert. Die Reaktion von *Ghamrawy* und das Herbeiziehen der Quarzlampe würden das Resultat festigen.

All diese Reaktionen geben jedoch kein Bild über die quantitative Beschaffenheit von Cannabis. Hierüber geben unserer Ansicht nach bis anhin einzig und allein physiologische Prüfungen Auskunft. Die Reaktion von Duquénois läßt zwar einige Schlüsse über den Cannabinol-Gehalt zu, da sie ja, wie wir feststellen konnten, nur auf Cannabinol anspricht, ist jedoch für eine exakte Dosierung auch nicht brauchbar.

Es wäre unserer Ansicht nach auch verfrüht, eine quantitative Bestimmungsmethode ausarbeiten zu wollen, bevor man sich nicht ganz im Klaren ist, welche Bestandteile an der physiologischen Wirkung mitbeteiligt sind. Daß Cannabinol dabei in hohem Maße Teil hat, steht fest, welche Körper es jedoch noch in seiner Wirkung unterstützen, oder die Wirkung nach dieser oder jener Richtung hin modifizieren, ist bis jetzt noch nicht abgeklärt worden.

Alle quantitativen Methoden, die bis anhin ausgearbeitet wurden, können daher keine wissenschaftlich klaren Resultate geben, sondern nur Anhaltspunkte über Menge und Qualität. Diese

Methoden sind entweder gravimetrische, kolorimetrische, polarimetrische oder physiologische.

Für den qualitativen Nachweis spielt die Oxydation durch Luftsauerstoffe, Wärme bis zur Wasserbadtemperatur und Alter keine große Rolle. So konnten *Papavassilion* und *Libérato* (73) noch bei einer Probe von Haschisch, der zweiundzwanzig Jahre unter ungünstigen Bedingungen aufbewahrt wurde, eine eindeutig positive Beamsche Reaktion erhalten. Wir konnten feststellen, daß ganz frisch gewonnenes, reines Cannabinol sogar weniger schön und rasch mit dem Reagens von Beam reagiert als solches, das schon einige Zeit an der Luft ausgesetzt war. Es liegt daher die Vermutung nahe, daß die Reaktion erst eines Oxydationsproduktes von Cannabinol als Katalysator bedarf, um überhaupt auftreten zu können, oder daß sie überhaupt durch ein Oxydationsprodukt hervorgerufen wird.

Kristallisiertes Acetylcannabinol selbst gibt die Identitätsreaktionen erst, nachdem Verseifung erfolgt ist. Ebenso gibt kristallisiertes p-Aminobenzoylcannabinol im ersten Moment keine positiven Reaktionen; jedoch treten diese sehr rasch nachher ein, da die Verseifung viel schneller als beim Acetylcannabinol erfolgt.

Tritylcannabinol gibt ebenfalls keine Reaktion, diese tritt erst nach der Verseifung ein.

Die Reaktionen von *Beam* (57), *Ghamrawy* (59), *Duquénois* (58) sind in diesen Fällen also zuerst negativ und erst nach dem Verseifen, das durch den Kontakt mit den Reagentien in der Kälte langsam, schneller auf dem Wasserbade, erfolgt, treten die für diese Reaktionen typischen Farbveränderungen zu Tage.

Dies beweist, daß zum positiven Ausfall dieser Reaktionen die Substanz als freie Hydroxylverbindung oder als Oxydationsprodukt vorliegen muß.

Ebenso fluoreszieren Lösungen von Acetyl- und p-Aminobenzoylcannabinol in Äther nicht mehr unter der Quarzlampe.

An dieser Stelle möchte ich noch erwähnen, daß die alkalische Reaktion von *Beam* (57), *Duquénois* (58) und *Ghamrawy* (59) auch als Tüpfelreaktion ausführbar ist und brauchbare Resultate ergibt. Dies mag da von praktischem Wert sein, wo man mit möglichst wenig Material auszukommen hat.

IV. Zusammenfassung der Resultate

1. Acetylcannabinol wurde kristallinisch gewonnen (Sp. 74—75 °), es entspricht den Angaben von *Cahn*.
2. p-Nitrobenzoyl- (Sp. 160 °) und p-Aminobenzoylcannabinol (Sp. 149 °) wurden schmelzpunktrein dargestellt. Inzwischen sind sie auch von *Bergel, Todd* und *Work* beschrieben worden. Diese Angaben decken sich mit unseren Befunden.
3. Analog der p-Aminobenzoylverbindung wurde Diaminobenzoylcannabinol kristallinisch erhalten (Sp. 172—176 °). Da die Ausbeute sehr schlecht und der Körper sehr labil war, unterblieben nähere Untersuchungen dieser Verbindung.
4. Die Versuche, Salze dieser Aminoverbindungen herzustellen und sie dadurch in eine wasserlösliche Form überzuführen, lieferten keine faßbaren Produkte, weil diese Körper bei der Neutralisation mit Säuren zum größten Teil verseift wurden.
5. Das von uns hergestellte Trinitrocannabinol (Sp. 152—156 °) entsprach dem von *Cahn* beschriebenen. Die Ausbeute war schlecht und der Materialverlust beim Umkristallisieren und Reinigen der Verbindung sehr groß.
6. Die Veresterung von Cannabinol mit Tritylchlorid ergab in so geringer Ausbeute ein Tritylcannabinol (Sp. 61 °), daß mit dieser Verbindung weitere Versuche nicht unternommen werden konnten.
7. Es wurde versucht, kristallinisches Acetylcannabinol bei normaler Temperatur mit und ohne Druck, sowie bei Wasserbadtemperatur zu hydrieren. Sämtliche Versuche verliefen negativ. Bei den früheren Hydrierungen dürfte daher eine Anlagerung von Wasserstoff nur an die Begleitstoffe von Cannabinol erfolgt sein. Das Dihydrocannabinol der Literatur ist demnach zu streichen.
8. Durch quantitative Aufarbeitung eines Chromatogrammes von acetyliertem „Cannabinolum crudum" konnte ermittelt werden, daß dieses nur aus ungefähr 40 % Cannabinol besteht.

9. Die chromatographische Adsorptionsanalyse von Cannabinolum crudum zeigte, daß dieses neben Cannabinol noch aus mindestens zwei verschiedenen Körpern besteht. Alle Versuche, dieselben zu kristallisieren, schlugen fehl.
10. Die Versuche, Cannabinol in kristallinischer Form zu erhalten, zeigten nicht die gewünschten Resultate. Immerhin wurde die Möglichkeit, Cannabinol kristallisieren zu können, festgestellt, indem man von chromatographisch reinem Cannabinol Kristalle erhielt, diese aber nicht aus ihrer harzigen Umgebung befreien konnte.
11. Es wurden die verschiedenen Identitätsreaktionen für Cannabis indica auf ihre Zuverlässigkeit untersucht. Nach diesen Erhebungen muß die alkalische Reaktion von *Beam* (eventuell modifiziert nach *Bouquet*), als die immer noch befriedigendste angesehen werden. Sehr gute Resultate wurden ebenfalls mit den Nachweisverfahren von *Duquénois, Ghamrawy* und *Khouri* erzielt. Der Nachweis von indischem Hanf sollte immer mit mindestens drei der erwähnten Reaktionen erbracht werden.
12. Die Identitätsprüfung, wie sie von *Duquénois* und *Mustapha* beschrieben wird, konnte bestätigt werden.
13. Es wurde versucht, durch Einwirken von Kalilauge auf Cannabinolum crudum und nachheriger Acetylierung zu Diacetylprodukten zu gelangen, was jedoch nicht erreicht werden konnte. Nur das nicht angegriffene Cannabinol konnte in seine Acetylverbindung übergeführt werden. Somit dürften die durch Titration festgestellten Diacetylprodukte, die beim acetylierten Cannabinolum crudum festzustellen sind, von den Begleitstoffen des Cannabinols herrühren und nicht durch eine Aufspaltung des letzteren entstanden sein.
14. Nach der Acetylierung der aus mit Kalilauge behandeltem Cannabinolum crudum erhaltenen Produkte konnte ein amorphes, rötliches Pulver erhalten werden, welches nicht näher identifiziert wurde. Wahrscheinlich dürfte es sich um ein Polymerisations- oder Oxydationsprodukt handeln.

V. Literaturverzeichnis

1. *Baudelaire:* Les Paradis artificiels.
2. *Herodot:* Historien.
3. *Gautier Théophile:* Le Club des Hachichins (feuilleton de la Presse). 1843 mentionné par Moreau de Tours, pag. 21—25, 1845.
4. *Varlet Théo:* Aux Paradis du Hachich (suite à Baudelaire). Paris, 1931.
5. *Moreau J., de Tours:* Du Hachich et de l'aliénation mentale — études psychologiques. Paris, Fortin, Masson et Cie., 1845.
6. *Bouquet J.:* Rapport sur le cannabis à la S. d. N. souscomité de la cannabis, pag. 65, Genève, 12 avril 1939.
7. *Villard F.:* Du hachisch; étude clinique, physiologique et thérapeutique. — Thèse Méd., Paris, 1872.

8., 9., 10. *Gley E., Richet Ch.* et *Rondeau P.:* Notes sur le hachisch, Revue philosophique, Paris, pag. 105—109, 1885.

11. *Meunier R.:* Article: Hachich, in Dictionnaire de Physiologie de Ch. Richet, Paris, Alcan, pag. 188—200, 1909.

— Le Hachich, essai sur la psychologie des paradis éphémères, Paris, Bloud et Cie., 1909.

12. *Giraud J.:* Influence du Hachich sur la santé. La Voie, Paris, 1905.

— Manuel du hachichéen. La Voie, Paris, 1905.

— Prédictions d'un hachichéen sur le hachich. La Voie, Paris, 1905.

— Le hachich et la loi de régression apparente. La Voie, Paris, 1905.

— L'art de faire varier les effets du hachich. L'Encéphale, Paris, t. I, pag. 418—425, 1881.

13. *Gastinel J.-B.:* Lettres à l'Académie de Médecine. Bull. Acad. Méd., t. 13, pag. 675—678, 827—829, 971 et 1386—1387, Paris, 1848.

— Mémoire sur le chachich et ses applications dans la thérapeutique. Répert. de Pharm., t. VI, pag. 129—142, Paris, nov. 1849. — Note relative aux préparations de hachischine. Répert. de Pharm., Paris, t. XIII, pag. 78—79, sept. 1856.

14. *Bouquet J.:* Contribution à l'étude du chanvre indien, Thèse, Lyon 1912.
15. *Pascal E.:* Contribution à l'étude du Cannabis indica. (Thèse, Toulouse) Edition Vega, Paris, 1934.
16. *O'Shaughnessy W. B.:* The Bengal Dispensatory and companion to the Pharmacopoeia London, pag. 579—604, 2nd edition, 1842.
17. *Lapin leib:* Ein Beitrag zur Kenntnis der Cannabis indica, Diss. Dorpat 1894.

18. *Dardanne A.:* Contribution à l'étude du chanvre indien, Thèse, Paris 1924.
19. *Baur F.:* Untersuchungen über das Cannabinol, Diss., Basel 1927.
20. *Schlesinger S.:* Untersuchung der Cannabis sativa. Repertorium für die Pharmacie Nürnberg, pag. 190—208, 1840.
21. *Bohlig J. F.:* Cannabis sativa und Urtica dioica chemisch analysiert. Jahrbuch für praktische Pharmacie, Bd. 3, pag. 1—58, Kaiserslautern 1840.
22. *Raleigh, Esdale* und *O'Birest:* Vide Bouquet, No. 6, pag. 46.
23. *Smith T. et H.:* On the resin of Indian Hemp. Pharm. Journ. and Transact., t. VI, pag. 127—128, London, Sept. 1846.
– Process for preparing Cannabine, or Hemp. resin. Ibid, t. VI, pag. 171—173, Oct. 1846.
— Properties of Indian Hemp. Ibid, VIII, pag. 36—37, July 1848.
24. *Robertson A.:* On extract of Indian Hemp. Pharm. Journ. and Transact., t. VI, No. 2, pag. 70—72, London, Aug. 1846.
25. *Decourtive E.:* Haschisch; étude historique, chimique et physiologique. Thèse Dipl. Pharm. Ecole spéciale de Pharmacie, 56 p., Paris, 11 avril 1848.
— Répert. de Pharm., t. IV, pag. 358—361, Paris, juin 1848.
— Note sur le Haschisch. t. 26, pag. 509—510, C. R. Ac. Sc. Paris, séance du 8 mai 1848.
26. *Personne J.:* Robiquet Rapport sur le concours relatif à l'analyse du chanvre, Journ. Pharm. et Chim., t. 28, pag. 461—463, Paris, 1855.
27. *Kelterborn:* Melem. Nonnullae de Herba cann. ind., Diss. Dorpat, 1859.
28. *Bolas Th.* et *Francis E. H.:* On the products of the Action of Nitric Acid on the resinous Extract of Indian Hemp. Journ. of the chem. Soc., t. 22, pag. 417—419, London 1869.
– Preliminary Note on Oxy-cannabin. Chemical News, t. 24, pag. 77, London, Aug. 1871.
29. *Preobraschensky B.:* Diss. St. Petersburg, 1876.
30. *Dragendorff G.* et *Marquiss:* Pharmac. Zeitung 1877, in Year-Book of Pharmacy, pag. 248, London, 1876.
31. *Siebold* und *Bradbury:* Pharm. Journ. and Transact. t. 12, pag. 326—327, London 1881.
32. *Hay M.:* Pharm. Journ. and Transact. London, t. 13, No. 675, pag. 998—999, 1883.
33. *Denzel J.:* Analyse des indischen Hanfes. Chemiker Zeitung, t. 8, pag. 1454, Cöthen, Okt. 1884.
Die Bestandteile des indischen Hanfes, Pharm. Centralhalle, Berlin, t. 26, pag. 540—541, Nov. 1885.
34. *Kennedy:* Proceed of the Amer. pharm. Assoc. Philadelphia, t. 34, pag. 119—121, 1886.

35. *Jahns E.:* Über das Alkaloid des indischen Hanfes. Archiv der Pharm., t. 225, pag. 479—483, 1887.
36. *Schulze* und *Frankfurt:* Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 27, pag. 769—770, 1894.
37. *Warden* et *Waddel:* The active principle of Indian Hemp., Indian medical Gazette, Calcutta, pag. 259 et 354, 1884.
— Ibid. Pharm. Journ. and Transact., London, t. 15, pag. 574—575, Jan. 1885.
38. *Arutinyantz:* Etude chimique du chanvre indien, Thèse, St. Petersburg, 1881.
39. *Marino-Zucco F.* und *Vignolo G.:* Sopra gli alcaloidi della Cannabis indica e della Cannabis sativa. Gazz. chim. ital., t. 25, I, pag. 262—268, 1895.
40. *Valente L.:* Sull'essenza di canapa. Gazetta chimica italiana, Palermo, t. 10, pag. 479—481, 1880.
41. *Merck E.:* Cannabinum tannicum. Pharm. Zeitschr. für Rußland, St. Petersburg, t. 22, pag. 187—189, 1883.
— Verzeichnis sämtlicher Präparate und Drogen: Cannabinon, Bulletin Merck, Darmstadt, pag. 11—12, Dez. 1885.
42. *Wood T. B., Spivey W. T.* and *Easterfield Th. H.:* Charras, the Resin of Indian Hemp., Journ. of the chemical Soc., London, pag. 539—546.
43. *Dunstan W. R.* and *Henry T. A.:* On Oxycannabin from Indian Hemp. Proceed. of the chemical Soc., London, t. 14, pag. 44—45, 1898.
44. *Cahn R. S.:* Cannabis Indica Resin Rat. II, Journ. of the chemical Soc. London, pag. 630—638, 1931.
45. *Fraenkel S.:* Chemie und Pharmakologie des Haschisch, Archiv für experim. Pathol. und Pharmak., Leipzig, pag. 266—284.
46. *Czerkis M.:* Beiträge zur Kenntnis des Cannabinols des wirksamen Bestandteils des Haschisch. Justus Liebigs Annalen der Chemis, Bd. 351, pag. 467—472, 1907.
47. D. R. P. No. 285 829, Schweiz. Pat. No. 70 518.
48. *Casparis P.:* Studien über den Haschisch I. Festschrift für Alexander Tschirch, pag. 382—391, 1926.
49. *Baur F.:* Untersuchungen über das Cannabinol, Diss. Basel, 1927.
50. *Bergel F.* und *Vögele K.:* Einige Beiträge zur Konstitution des Cannabinols, des wirksamen Prinzips im Haschisch I. Justus Liebigs Annalen der Chemie, Bd. 482, pag. 55—74, 1930.
— Ebenda, Bd. 493, No. 3, pag. 250—258, 1932.
51. *Cahn R. S.:* The constitution of Nitro-cannabinol-lactone (Oxycannabin). Journ. of the chemical Soc., London, pag. 986—992, 1930.
— Cannabis indica resin II (Cannabinol, Trinitrocannabinol, Hydrocarbon). Journ. of the chemical Soc., London, pag. 630—638, 1931.
— Cannabis indica resin III (The constitution of Cannabinol). Journ. of the chemical Soc., London, pag. 1342—1353, 1932.

— Cannabis indica IV (The syntheses of some 2: 2 Dimethyldibenzopyrans and confirmation of the structure of Cannabinol). Journ. of the chemical Soc., London, pag. 1400—1405, 1933.

52. *Work Th., Bergel F., Todd A.:* The active principles of Cannabis indica resin I. The Biochemical Journal, Vol. XXXIII, No. 1, pag. 123, 1939.

53. *Myttenaere:* Vide Bouquet, No. 6.

54. *Blatt A. H.:* A critical survey of the literature dealing with the chemical constituents of Cannabis sative. Journ. of the Washington Academy of Sciences, Vol. 28, No. 11, pag. 465—477, 1938.

55. D. R. P. No. 252 136, in *Gattermann L.:* Die Praxis des organischen Chemikers, Gruyter Verlag, 1933.

56. *Valentin:* Chromatographische Adsorptionsanalyse in der Pharmazie. Pharmazeutische Zeitung, pag. 469, Mai 1935.

57. *Beam W.:* Tests for Hashish. Fourth Report of the Wellcome tropical Research Laboratories, Khartoum, t. 2, pag. 25—26, 1911.

— Id., Bulletin No. 3, April 1915.

58. *Duquénois P.* et *Mustapha H. N.:* Sur une reaction colorée du hachisch, Bulletin Sciences Pharmacologiques, t. 45, No. 5, pag. 203—205, Mai 1938.

59. *Ghamrawy M. A.:* Het opsporen van Cannabis indica, Pharm. Weekblad, No. 39, pag. 1086, Sept. 1938.

60. *Khouri J.:* Recherche qualitative des faibles quantités de hachische (Cannabis indica) dans un mélange de drogues diverses, au moyen des rayon ultraviolets filtrés de Wood, Bulletin Sciences Pharmacologiques, No. 11, pag. 599—602, 1935.

61. *Trolle H.:* Beitrag zur Analyse giftiger Substanzen und Betäubungsmittel. Ann. falsifications et fraudes, pag. 273—280, Mai 1932.

62. *Rende G.:* Über eine falsche Reaktion betreffend Haschisch. Ann. falsifications et fraudes, pag. 332—336, Juni 1932.

63. *Weitz R.* et *Dardanne A.:* A propos de l'essai chimique du chanvre indiens et de ses préparations, Bulletin Sciences Pharmacologiques, No. 6, pag. 321—330, 1924.

64. *Bouquet J.:* Quelques recherches sur le chanvre indien, Bulletin Sciences Pharmacologiques, No. 3 et 4, pag. 107—122 et 161—173, 1938.

65. *Wollner H. J., Matchett J. R., Levine J.* and *Valaer P.:* Report of the Marihuana investigation, Journal of the American Pharm. ass., Bd. 27, pag. 29, 1938.

66. *Nickolls E. C.:* Rapport du Dr. J. Bouquet au souscomité de la Cannabis à la S. d. N., pag. 28, 12. avril 1939.

67. *Plasenica:* Ebenda pag. 28.

68. *Myttenaere De F.:* Report of League of Nations subcommitee on Cannabis. Journal of the American Pharm. ass., Bd. 27, pag. 389, 1938.

— Idem dans le Journal pharm. Belg., t. 19, pag. 803—806, 1937.

69. *Munch J. C.:* Rapport du Dr. J. Bouquet au souscomité de la Cannabis à la S. d. N., pag. 30, 12 avril 1939.
70. *Viehoever A.:* Chemical Field Test. American Journal of Pharmacy, No. 12, pag. 589, Dec. 1937.
71. *Mustapha H. N.:* Contribution à l'étude toxicologique de hachich et sa prohibition en Egypte. Thèse, Strasbourg, 1938.
72. *Hisar R.* et *Edesen S.:* Contribution à l'étude du hachich. Annales du chimie, Ankara, t. 3, No. 18 et 19, 1938.
73. *Papavassilion M. J.* et *Libérato S. N.:* Beam's reaction for hashish, Journal of the American pharm. ass. Pharm. abstracts, pag. 194, 1937.
— Idem dans Ann. méd. crim. pol. sci. 16, pag. 455—465, 1936.

Weiter wurden verwendet:

Houben J.: Die Methoden der Organischen Chemie. Thieme Verlag 1922.
Klein G.: Handbuch der Pflanzenanalyse. Springer Verlag, 1931.
Rosenthaler L.: Grundzüge der chemischen Pflanzenuntersuchung. Springer Verlag, 1928.
Tschirch A. und *Stock E.:* Die Harze. Bornträger Verlag, 1936.
Wehmer C.: Die Pflanzenstoffe. Fischer Verlag, 1935.
Zechmeister L. und *Cholnoky L.:* Die Chromatographische Adsorptionsmethode. Springer Verlag, 1937.

Curriculum vitae

Ich, Emil Lang, wurde am 5. Juni 1912 in Chur geboren. Dort besuchte ich die Primarschule und 5 Klassen des Gymnasiums. Die beiden letzten Klassen absolvierte ich an der Kantonsschule in Frauenfeld, welche ich im Sommer 1932 mit erworbenem Reifezeugnis verließ. Die ersten 3 Semester des Apothekerstudiums verbrachte ich an der Universität Genf, wo ich im Frühling 1934 die naturwissenschaftliche Prüfung für Pharmazeuten bestand. Anschließend machte ich das 1½jährige Praktikum bei Herrn R. Weitzel in der Pharmacie des Mousquines in Lausanne. Abschliessend legte ich in Lausanne im Herbst 1935 die Assistentenprüfung ab. In der darauffolgenden 1jährigen Assistentenzeit war ich bei Herrn W. Biedermann in der Adlerapotheke in St. Gallen tätig. Im Herbst 1936 immatrikulierte ich mich an der Universität Bern und bestand dort am Pharmazeutischen Institut im Frühjahr 1938 das Staatsexamen als Apotheker. Seither arbeitete ich unter Leitung von Herrn Prof. Dr. P. Casparis im selben Institut an vorliegender Arbeit, die im Sommer 1940 abgeschlossen wurde.